

390

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 31 mai 1900, à 1 heure

PAR

Charles LABUSSIÈRE

RECHERCHES

SUR

L'ACÉTONURIE ET LE COMA DIABÉTIQUE

Président : M. CORNIL, Professeur

BROUARDEL, *Professeur.*

Juges : MM. : ROGER, *Agrégé.*

WURTZ, *Agrégé*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE DES THÈSES
DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
OLLIER-HENRY

11 ET 13 RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE
PARIS

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

390

Année 1900

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 31 mai 1900, à 1 heure

PAR

Charles LABUSSIÈRE

RECHERCHES

SUR

L'ACÉTONURIE ET LE COMA DIABÉTIQUE

Président : M. CORNIL, Professeur.

*Juges : MM. { BROUARDEL, Professeur.
 { ROGER, Agrégé.
 { WURTZ, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical



IMPRIMERIE DES THÈSES
DE LA

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
OLLIER-HENRY

11 ET 13 RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

PARIS

1900

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH RICHET
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale	BERGER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	BRISAUD.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Clinique des maladies des enfants	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques	{ GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale	{ FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses	
Clinique chirurgicale	{ JOFFROY.
	{ RAYMOND
	{ TERRIER.
Clinique ophtalmologique	{ DUPLAY.
Clinique des voies urinaires	{ LE DENTU.
Clinique d'accouchement	{ TILLAUX.
	{ PANAS.
	{ GUYON.
	{ BUDIN.
	{ PINARD.

Agrévés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRL.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENÉTRIÉR.	VARNIER.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MERY.	WALLICH.
BROCA André.	HARTMANN.	ROGER.	WALTHER.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	
DESGREZ.	LEJARS.		

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MES MAITRES

INTRODUCTION

La pathogénie du coma diabétique, malgré les nombreux travaux qui ont paru sur ce sujet, est encore pleine d'obscurités et demande des recherches nouvelles. Aucune des théories émises jusqu'à ce jour n'a pu résoudre la question; pas une d'entre elles n'a été à l'abri de justes critiques et n'a pu triompher des objections qui lui ont été faites. Si l'on considère, d'une part, que l'absence, la diversité ou l'insuffisance des lésions anatomiques ont été maintes fois constatées au cours des autopsies des diabétiques morts dans le coma, et que, d'autre part, on envisage la rapidité de la marche des accidents comateux, une fois qu'ils ont éclaté, et leur irrémédiable gravité, la conclusion qui s'impose est que cette mort est due à un véritable empoisonnement, causé par une substance extrêmement toxique produite dans l'organisme même du malade.

Cette idée d'une auto-intoxication a trouvé de nombreux partisans; mais où les divergences commencent, c'est lorsqu'il s'agit de déterminer exactement le corps qui, par sa production anormale, ou exagérée, doit être regardé comme l'agent toxique. Les trois principales théories de la pathogénie du coma diabétique, qui sont énoncées dans tous les livres classiques, à savoir: la théorie de l'acétonurie, celle de la diacéturie, et celle enfin

de l'intoxication acide, bien qu'elles aient été présentées par leurs auteurs respectifs comme étant en contradiction les unes avec les autres, et s'excluant mutuellement, sont, en réalité, reliées par une étroite parenté et découlent naturellement l'une de l'autre.

Or, il a été démontré que les substances incriminées par ces théories étaient impuissantes à réaliser le coma diabétique. Nous pensons donc que cet agent toxique est autre que l'acétone, l'acide diacétique ou l'acide β -oxybutyrique, bien que sa formation soit en corrélation avec la production de ces trois corps ; et que ce doit être un nitrile, résultant de la désassimilation imparfaite des albuminoïdes dans l'organisme des diabétiques, dont les effets toxiques sont en tout comparables à ceux de l'agent causal des accidents comateux.

Mais, avant de poursuivre le but de nos recherches, nous devons nous acquitter d'un devoir de reconnaissance. Qu'il nous soit donc permis d'assurer de notre vive gratitude M. le Professeur Cornil, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse et fut notre guide dès le début et au cours de nos études médicales. Nous adressons un hommage ému à la mémoire de M. le docteur Hanot, et nos remerciements profonds à nos maîtres dans les Hôpitaux, M. le Professeur Quénu, MM. les docteurs Richardière et Chipault.

Nous assurons également de notre reconnaissance M. le Professeur Gautier, qui nous a permis l'accès du laboratoire de Chimie de la Faculté, et M. le docteur Fiquet, chef de ce laboratoire, dont les conseils nous ont été précieux pour mener à bien notre travail.

Historique.

Trois théories pathogéniques du coma diabétique subsistent encore, reconnaissant pour cause des accidents comateux l'acétone, l'acide diacétique, ou l'acide β -oxybutyrique.

La première en date de ces théories, celle qui attribue à l'acétone la production du coma, a été nettement formulée par Kussmaul en 1874. Avant lui, plusieurs observateurs avaient signalé la présence de l'acétone dans l'organisme des diabétiques succombant au coma. Von Stark, en 1828, Braud, en 1850, avaient remarqué l'odeur spéciale, chloroformique, exhalée par l'haleine de ces malades.

Petters (1857) avait obtenu de l'acétone par la distillation de l'urine et du sang d'une femme diabétique morte dans le coma. Kaulich (1860) confirma le résultat des recherches de Petters en établissant d'une façon certaine que la substance trouvée par lui était bien de l'acétone. En outre, Kaulich émit l'assertion, sans toutefois en fournir la preuve chimique, que l'acétone ne se rencontrait pas exclusivement chez les diabétiques, mais encore dans les affections du tube digestif, dans le

carcinome de l'estomac, dans les fièvres éruptives accompagnées de troubles gastro-intestinaux, dans l'abstinence. Lorsque les travaux de Béchamp eurent démontré qu'il existait une fermentation alcoolique et acétique du glucose se produisant spontanément dans l'organisme, Petters et Kaulich, se basant sur ce fait, furent amenés à cette hypothèse que, chez les diabétiques, le sucre subissait cette fermentation alcoolique et acétique, et que, grâce à la présence de certains micro-organismes, la *sarcina ventriculi*, les *torules* et une espèce particulière de cryptogames (Kaulich), l'acide acétique se transformait ensuite en acide carbonique et en acétone. L'acétone, d'après cette hypothèse, proviendrait donc de la fermentation du glucose.

Enfin, en 1874, Kussmaul présenta définitivement la théorie dite de l'acétonurie. S'appuyant sur ses observations personnelles de trois diabétiques morts après des accidents comateux, et sur ses expériences entreprises sur des animaux pour démontrer la toxicité de l'acétone, l'identité des symptômes observés dans les diabétiques comateux et chez les animaux intoxiqués par l'acétone, l'amena à cette conclusion que le corps toxique est bien le même dans les deux cas, et que le coma diabétique est la conséquence de l'acétonémie.

Les idées de Kussmaul furent très favorablement accueillies jusqu'aux travaux de Frérichs, et comptèrent au nombre de leurs partisans MM. Bourneville et Teinturier, Kien, Balthazar Foster, qui reprit l'hypothèse de Kaulich relative à la formation de l'acétone par la fermentation alcoolique et acétique du glucose dans

l'estomac. Pour d'autres auteurs, Cyr, Buhl (1880) Lécorché et Talamon (1881), les accidents comateux proviennent de la rétention de l'acétone dans le sang, déterminée par des lésions anatomiques diverses : altérations des épithéliums rénal ou intestinal. Jœnicke se rallie à cette théorie, tout en insistant sur l'influence du régime exclusivement azoté sur la production du coma.

Mais déjà, à cette époque, la doctrine de Kussmaul trouvait des adversaires ; elle était contestée par MM. Leroux, Dreyfous et Makensie, lorsqu'en 1883, Frérichs démontra, par de nombreuses expériences, l'innocuité de l'acétone ; il démontra également que l'acide acétylacétique ou diacétique et son éther n'étaient pas plus toxiques que l'acétone. Malheureusement, il arriva à une conclusion des plus vagues, qui a l'inconvénient de tout remettre en discussion, lorsqu'il donne pour cause du coma diabétique « une intoxication diabétique. »

Von Jaksch (1880-1886), après une série d'importants travaux, présente la question de l'acétonémie et de l'acétonurie sous un jour nouveau. Jusqu'à lors, on n'avait envisagé que les rapports de l'acétonurie avec le coma diabétique ; on pensait que l'acétone était un produit de la fermentation du sucre et ne se rencontrait que dans le diabète et quelques rares affections du tube digestif. Von Jaksch établit que l'acétone est un produit normal et constant des échanges nutritifs et résulte de la décomposition des substances albuminoïdes.

Il fait voir également que le pherchlorure de fer,

employé jusque là pour la recherche de l'acétone, n'est pas le réactif de ce corps, mais bien celui de l'acide acétylacétique. Pour Von Jaksch d'ailleurs, l'acétonurie paraît insuffisante pour causer le coma diabétique, et cette opinion est partagée par Le Nobel (1883) et Albertoni (1884) qui, à la suite d'injections d'acétone à fortes doses et longtemps prolongées, n'est parvenu à déterminer chez les animaux en expérience que des néphrites accompagnées de troubles moteurs, d'hallucination et d'élévation de température, symptômes différant complètement du tableau clinique du coma diabétique.

La théorie de l'acétonurie trouva cependant de nouveaux défenseurs : Penzoldt, en 1883, l'adopta complètement après ses recherches expérimentales, et de Gennes, dans sa thèse (1884) s'attacha également à montrer le rôle pathogène de l'acétone dans le coma diabétique; il fait provenir ce corps de la fermentation du glucose sous l'influence d'un microorganisme spécial; les recherches de M. Talamon, entreprises pour le découvrir, en donnèrent pas de résultat.

Cette théorie fut rejetée définitivement par MM. Dreschfeld, S. West, Lépine, Jaccoud (1886-1887) et la thèse de Romme (1898), le dernier travail qui ait paru en sa faveur, est passible de graves objections et n'a pu réussir à la faire accepter de nouveau.

D'autres travaux ont paru de 1883 à 1899, sur le mode de production de l'acétone dans l'organisme, sur l'acétonurie physiologique ou expérimentale, sur de nouveaux procédés de dosage de l'acétone, dans lesquels leurs

auteurs ont laissé au second plan la question de la pathogénie du coma diabétique. Nous nous en occuperons plus loin.

A la théorie de l'acétonurie fit suite la théorie de la diacéturie, donnant comme cause du coma diabétique la présence dans l'organisme des malades de l'acide acétylacétique ou diacétique. Le professeur Gerhardt avait découvert en 1865 un corps spécial, produisant une coloration rouge vin de Porto dans les urines des diabétiques, et particulièrement des diabétiques cachectiques, par l'addition de perchlorure de fer. Ce corps, extrait par Rupstein au moyen de l'éther de l'urine des diabétiques préalablement acidifiée, a été reconnu pour être de l'acide acétylacétique. Lorsque Deischmuller et Tollens l'ont caractérisé dans l'urine, cet acide n'avait pu encore être obtenu à l'état de liberté, à cause de son instabilité. Gerhardt n'avait pas eu, tout d'abord, cet acide en vue ; il croyait que la réaction déterminée par le perchlorure de fer était due à l'éther acétylacétique. Cérésolle, en traitant cet éther par une lessive de potasse, parvint à en extraire l'acide acétylacétique. Nous avons vu que Freirich déniait toute action nocive à cet acide et à son éther, ainsi, d'ailleurs, qu'à l'acétone ; pour lui, cet acide est en trop petite quantité dans les urines des diabétiques, et il se décompose trop facilement en alcool et en acétone pour qu'on puisse lui attribuer un rôle propre dans la pathogénie du coma.

Von Jaksch donna le nom de diacéturie à la présence de cet acide dans les urines ; il fit observer que, contrairement à l'acétonurie, la diacéturie ne se produit jamais à

l'état normal : l'acide diacétique est donc un produit pathologique, il ne paraît dans les urines que lorsqu'il existe déjà une acétonurie prononcée, et c'est là un indice de gravité de la maladie.

Toutefois, l'acide diacétique ne produit pas d'effets toxiques chez l'homme, ainsi que l'ont prouvé les expériences de Frerick et d'Albertoni, confirmées par les recherches de J. L. Prévost et Binet, et de Brieger. La présence de cet acide dans les urines révèle un trouble de l'économie ; elle fait prévoir la possibilité d'accidents, mais elle ne paraît pas les produire.

Enfin, la théorie de l'intoxication acide a eu pour point de départ les travaux de Walter en 1877. Il rechercha quels effets on obtenait par l'introduction régulière et prolongée de petites doses d'un acide, (phosphorique, chlorhydrique ou salicylique) dans l'organisme de certains animaux. Il fit porter ses expériences sur des animaux carnivores, (chiens) et des animaux herbivores, (lapins), et constata que l'ingestion d'un acide, à la dose de 70 à 80 centigrammes par kilogramme d'animal, répétée deux fois par jour, déterminait une diminution considérable (de 24,5 % à 2,10 %) de l'acide carbonique contenu dans le sang des animaux en expérience à l'état de carbonate et de bicarbonate ; mais, tandis que la mort survenait chez le lapin à la suite de cette intoxication acide, accompagnée des symptômes suivants : « Respiration fréquente et profonde, avec dépression des flancs, augmentation notable des battements du cœur, parésie des mouvements, l'animal gardant la même position jusqu'au bout, » chez le chien, au contraire, on ne pou-

•

vait obtenir cette intoxication. L'ingestion d'acide était suivie de l'apparition dans les urines d'une grande quantité d'ammoniaque, et cette excrétion d'ammoniaque paraissait être un moyen de défense de l'organisme des carnivores contre l'intoxication acide.

MM. Hallervorden (1888) et Stadelmann (1883) appelèrent l'attention sur l'abondance de l'ammoniaque dans les urines diabétiques (5 grammes par jour au lieu de 60 centigr. dans les urines normales). Hallervorden fit voir, en outre, que l'ammoniaque urinaire était en quantité exagérée dans certaines pyrexies (fièvre typhoïde, pneumonie, pleurésie, fièvre intermittente), et dans les maladies chroniques caractérisées par des troubles de la nutrition (leucocytémie, hépatite interstitielle).

C'est M. Stadelmann qui, le premier, démontra qu'il y avait réellement formation d'un acide dans l'organisme des diabétiques. Il dosa, dans une urine diabétique, d'une part, toutes les bases, et, d'autre part, tous les acides connus. Ce dosage, dans l'urine normale, fait voir que les acides prédominent sur les bases. Au contraire, dans l'urine diabétique, les bases prédominent, bien que la réaction de cette urine soit toujours acide ; elle contient donc un acide inconnu, qui, pour ce motif, a échappé à l'analyse. Les recherches de M. Stadelmann lui montrèrent qu'il ne s'agissait pas là de l'acide lactique, mais d'un autre acide dont la composition élémentaire se rapportait à celle de l'acide crotonique. MM. Kühn et Minkowski (1884) entreprirent de nouvelles recherches, à peu près en même temps et indépendamment l'un de l'autre, pour déterminer la nature de cet acide. Les résultats

qu'ils ont obtenus sont en concordance parfaite ; ils ont démontré que l'acide crotonique ne préexistait pas dans l'urine, mais était un produit de deuxième formation, développé aux dépens d'un autre acide, l'acide β -oxybutyrique.

MM. Deischmuller, Szymauski et Tollens ont confirmé les résultats obtenus par MM. Külz et Minkowski ; ils ont également extrait l'acide β -oxybutrique des urines diabétiques.

M. Lépine (1887) a rapporté l'observation d'un diabétique mort dans le coma, dans les urines duquel on constata la présence de l'acide β -oxybutyrique en même temps que de l'acétone.

MM. Roque, Devic, et Hugounencq (1892) ont pensé à rechercher quelle était l'alcalinité du sang d'un diabétique, auquel une saignée avait été pratiquée avant qu'il ne succombât dans le coma. L'alcalinité moyenne du sang normal, mesurée en acide sulfurique, est de 0,866 par litre (Droin). L'alcalinité du sang de ce diabétique, mesurée par les mêmes procédés, était diminuée de près de moitié. MM. Roque, Devic et Hugounencq trouvèrent en effet que cette alcalinité pouvait s'évaluer à 0,484 par litre ; ce rapport $484/866$, c'est-à-dire $1/2$ environ, fait voir que le sang était deux fois moins alcalin qu'à l'état normal. Le sérum de ce sang, même ramené à l'alcalinité normale au moyen du bicarbonate de soude, s'est montré plus toxique que le sérum d'urémique. Injecté à des lapins, il déterminait leur mort à la dose de 4 cent. cubes par kilogr. d'animal, pour le sérum non additionné de bicarbonate, et à la dose de 11 cc. 5 par

kilogr. d'animal pour le sérum préalablement alcalinisé jusqu'au degré normal ; or, il faut 12 cc. de sérum d'urémique pour amener la mort d'un kilogr. de matière vivante. Pour MM. Roque, Devic et Hugounencq, l'hypertoxité du sérum de diabétique est due, d'une part, à la diminution de son alcalinité, et, d'autre part, à la toxicité propre de l'acide qu'il contient. La quantité de sang prélevée par la saignée fut insuffisante pour permettre de déterminer exactement quel était cet acide ; on put voir seulement qu'il était lévogyre ainsi que l'acide β -oxybutyrique.

Plus récemment, en 1895, Klemperer, après avoir observé 21 cas de coma diabétique, a constaté dans les urines de ces malades la présence d'acide et d'une grande quantité d'ammoniaque, en même temps qu'une diminution considérable de l'alcalinité de leur sang. Mais il se refuse à admettre que l'intoxication acide puisse être regardée comme la cause des accidents comateux.

En définition, la question n'est pas encore résolue et aucune des théories en présence n'est parvenue à élucider complètement la pathogénie du coma diabétique.

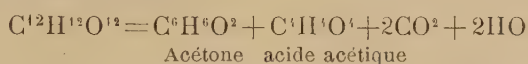
II

Origine de l'acétone, de l'acide diacétique et de l'acide β -oxybutyrique dans l'organisme

Avant d'entrer dans la discussion des théories énoncées au chapitre précédent, il importe de bien établir le fait suivant : C'est que ces théories se relient étroitement entre elles, car les trois corps auxquels elles attribuent la production du coma diabétique, l'acide β -oxybutyrique, l'acide diacétique, et l'acétone, sont les divers anneaux d'une seule et même chaîne dont l'acétone est le dernier terme. Par conséquent, ces trois corps ont une même origine, soit qu'on les fasse dériver de la fermentation du glucose, soit qu'on admette, ce qui est plus vraisemblable, qu'ils tirent leur source de la décomposition des substances albuminoïdes.

Les premiers observateurs n'avaient envisagé que l'acétonurie des diabétiques, et il était tout naturel, étant donnée la coexistence du glucose et de l'acétone dans les urines de ces malades, de voir là une relation de cause à effet, et de considérer l'acétone comme un produit d'une transformation anormale du sucre. La fermentation ordinaire du glucose ne donne naissance, en effet, qu'à de

l'alcool et de l'acide carbonique; il a donc fallu faire intervenir un autre facteur, un ferment spécial, un micro-organisme capable de déterminer la production d'autres produits de fermentation. Nous avons vu que, pour Kaulich, ce microorganisme était la *sarcina ventriculi*, la *torula cerevisiæ*, ou bien encore une espèce particulière de cyptogames, et la fermentation du sucre, donnant naissance à de l'acétone, aurait lieu, d'après Kaulich, suivant cette équation.



Kaulich n'a confirmé son hypothèse par aucune expérience.

Pour Balthazar Foster, l'acétone provient d'une fermentation alcoolique et acétique du sucre, l'acide acétique se transformant secondairement en acide carbonique et en acétone.

Cette théorie de la fermentation du sucre donnant lieu à la production de l'acétone a été reprise par M. de Gennes dans sa thèse, en 1884. S'appuyant par l'observation d'un enfant diabétique, auquel on faisait prendre 4 à 5 grammes de levure de bière par jour, et qui succomba après quatre jours de ce traitement en ayant présenté des accidents cérébraux, M. de Gennes suppose que « le ferment de la levure a accompli la transformation du sucre en alcool, puis en acide acétique et en « acétone, laquelle a causé les accidents terminaux ». En admettant l'hypothèse de M. de Gennes pour ce cas particulier, on ne saurait la généraliser à tous les cas de coma diabétique, car tous ces malades n'ont pas été

traités préalablement par la levure de bière: D'ailleurs, Kussmaul a employé deux fois le même traitement ; une fois par voie stomacale, et la seconde fois, par injection intra-veineuse, de levure de bière dans une veine sous-cutanée du bras. Ces deux genres de médication n'ont été suivis d'aucun accident.

M. de Gennes s'est attaché à la recherche du micro-organisme déterminant dans la majorité des cas, la production de l'acétone après une fermentation particulière du glucose. Les expériences de M. Talamon, entreprises dans ce but, ont donné des résultats négatifs ; à plusieurs reprises, du bouillon de Liébig et du jus d'orange additionné d'eau furent ensemencés dans des ballons Pasteur avec du sang de diabétique acétonurique ; on ne put obtenir de culture du microorganisme spécial, grâce auquel l'acétone serait un produit de la transformation du glucose.

M. Romme trouve l'hypothèse de M. de Gennes très soutenable, car rien, selon lui, « ne s'oppose à admettre « l'existence d'un microorganisme qui, dans certains « états morbides, tels que fièvre et diabète, trouve dans « l'organisme affaibli ou tout simplement modifié, un « terrain favorable à son développement et produise en se développant, de l'acétone. »

Or, l'acétonurie physiologique, niée par M. Romme et pleinement démontrée aujourd'hui, ainsi que l'acétonurie expérimentale, prouvent qu'il n'est nullement besoin de rechercher un ferment spécial à certains états de maladie, auquel serait due la formation de l'acétone après une fermentation anormale du glucose, puisque l'acétone

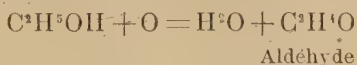
se forme également dans l'organisme normal, et non pas seulement chez certains malades.

M. Hugounencq (1887) a voulu expliquer comment l'acétone, l'acide diacétique et l'acide β -oxybutyrique, pouvaient se produire aux dépens du sucre. D'après lui, dans la chimie ordinaire in vitro, il existe un moyen assez simple d'aller du glucose à l'acétone en passant par l'acide β -oxybutyrique et l'acide acétylacétique ou diacétique.

La fermentation du glucose aurait lieu comme à l'ordinaire, en donnant naissance à de l'alcool et de l'acide carbonique.



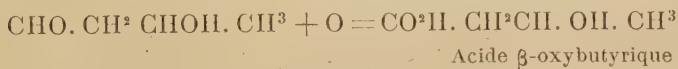
L'alcool se transforme alors en aldéhyde, par oxydation:



Puis, l'aldéhyde subit une condensation particulière, unissant en une seule deux de ses molécules, pour former de l'aldol.



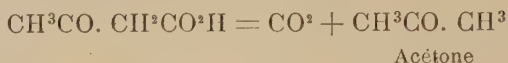
L'oxydation de l'aldol fournit l'acide β -oxybutyrique identique à celui de l'urine, au pouvoir rotatoire près :



Cet acide β -oxybutyrique, à la fois acide et alcool, donne de l'acide acétylacétique ou diacétique par oxydation :



L'acide acétylacétique, très instable, se dédouble en présence des alcalis en perdant de l'acide carbonique et en mettant en liberté l'acétone ordinaire :



Nous adoptons pleinement la manière de voir de M. Hugounencq en ce qui concerne la formation successive de l'acide acétylacétique et de l'acétone à partir de l'acide β -oxybutyrique, mais nous ne saurions admettre son point de départ, lorsqu'il donne pour origine de l'acide β -oxybutyrique la fermentation du glucose. En effet, sans remonter aussi loin, arrêtons-nous au produit de cette fermentation, l'alcool. Nous verrons plus loin que l'ingestion d'alcool, même à forte dose, n'augmente nullement la quantité d'acétone excrétée à l'état normal comme à l'état pathologique, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse de M. Hugounencq. Il faudrait donc supposer que l'alcool aurait, seulement au moment précis de sa naissance, la propriété de subir les transformations successives indiquées par M. Hugounencq. En outre, l'hypothèse de M. Hugounencq n'explique pas l'augmentation de l'excrétion d'ammoniaque constatée dans les urines diabétiques en même temps que la présence dans ces urines de l'acétone et de l'acide β -oxybutyrique. Il faudrait donc voir dans ce fait un moyen employé par l'organisme pour neutraliser les acides et se défendre contre l'intoxication qu'ils déterminent. M. Argenson donne une explication bien plus satisfaisante de cette augmentation de l'ammoniaque urinaire en

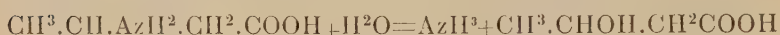
reconnaissant que les trois corps en question, acide β -oxybutyrique, acide acétylacétique et acétone, tirent leur origine de la décomposition des substances albuminoïdes.

Jœnicke est le premier qui ait fait pressentir cette origine ; les expériences de Von Jaksch confirmèrent bientôt cette manière de voir. Celui-ci put, en effet, obtenir de l'acétone en oxydant la caséine par un mélange de bioxyde de manganèse et d'acide sulfurique ; pour lui, l'acétone provient donc de l'oxydation des matières albuminoïdes ; il ne précise pas par quel mécanisme a lieu cette oxydation, mais il fait remarquer que cette hypothèse permet d'expliquer l'acétonurie prononcée qui accompagne toujours les états fébriles. Frappé de la coexistence, dans l'urine diabétique de l'acide diacétique et de l'acétone, il a supposé que c'était l'acétone qui donnait naissance à l'acide diacétique, en se combinant en présence de l'oxygène avec l'acide formique qui peut exister dans cette urine. Minkowski a fait voir que c'était au contraire la réaction inverse qui avait lieu, que l'acide acétylacétique ; corps très instable, se dédoublait en acétone et en acide carbonique, et que, lui-même, il provenait de l'oxydation de l'acide β -oxybutyrique.

M. Argenson a montré, au chapitre VII de la thèse, comment l'acide β -oxybutyrique, d'après la théorie de M. le Professeur Gautier sur la décomposition des substances albuminoïdes, était produit par l'hydratation simple, sans oxydation, d'une amide-acide, homologue inférieur de la leucine, terme intermédiaire de cette décomposition, dont un isomère, l'acide γ -amido-butyri-

que, a été trouvé par M. Schutzenberger parmi les produits d'hydradation de l'albumine.

L'hydradation de l'acide β -amido-butyrique, donne naissance à de l'acide β -oxybutyrique, et, en outre, à de l'ammoniaque; d'après l'équation suivante.



Cette manière d'envisager la formation de l'acide β -oxybutyrique permet d'élucider deux faits importants: d'une part, la production de l'acide β -oxybutyrique, et par suite, de l'acide acétylacétique et de l'acétone, ne suit pas nécessairement les variations de l'urée; d'autre part, on a ainsi l'explication satisfaisante de l'augmentation de l'ammoniaque urinaire qui a toujours été constatée dans les maladies qui déterminent une acétonurie prononcée.

Cette théorie de la formation de l'acide β -oxybutyrique et, par suite, de l'acétone, aux dépens des substances albuminoïdes, est confirmée par ce fait que, chez les acétonuriques, diabétiques ou non diabétiques, l'acétonurie augmente sous l'influence d'une alimentation riche en albuminoïdes, et qu'elle est d'autant plus grande que le malade est anorexique, c'est-à-dire voué à l'autophagie, à l'alimentation presque exclusivement albuminoïde, par conséquent.

Avec M. Hugounencq, nous admettons ensuite que l'acide β -oxybutyrique donne, par oxydation, de l'acide acétylacétique, qui, à son tour, se dédouble en présence des milieux alcalins de l'organisme, en acide carbonique et en acétone.

Ainsi se trouvent reliées d'une façon très heureuse les trois théories pathogéniques du coma diabétique, car cette démonstration de la production de l'acétone fait nettement ressortir les rapports étroits qui unissent les trois corps qu'elles mettent en cause.

En résumé, l'acétone est le terme ultime d'un mode particulier de décomposition des substances protéiques, ayant lieu dans l'intimité des tissus, qui, sans aboutir à l'urée, passe par les acides-amidés pour produire de l'ammoniaque et de l'acide β -oxybutyrique duquel dérivent à leur tour l'acide acétylacétique et l'acétone. Cette production d'acétone a lieu dans tous les cas, à l'état de santé aussi bien qu'à l'état de maladie ; c'est son exagération seule qui lui donne un caractère pathologique.

Les termes intermédiaires de cette décomposition des albuminoïdes n'arrivent pas forcément en totalité au terme final, qui est l'acétone. Il faut donc admettre que, dans l'organisme normal, il existe de l'acide β -oxybutyrique et de l'acide acétylacétique, en infinie quantité, il est vrai, de telle sorte qu'il ne soit guère possible, dans ce cas, de fournir la démonstration directe de leur présence dans les liquides organiques ; l'acétone elle-même est peu abondante à l'état physiologique (0 gr. 017 en moyenne seulement par litre d'urine). Mais lorsque la quantité d'acétone est plus élevée, comme dans les urines diabétiques par exemple, il devient facile de déceler la présence de ces deux autres corps.

Il est donc important de rechercher par quel moyen on peut arriver à évaluer les quantités d'acétone excrétée à l'état normal et à l'état pathologique, puisque la produc-

tion de l'acétone varie en même temps que la production des deux autres corps, qu'elle est leur aboutissant final, et que l'acétonurie est le signe révélateur de la présence dans l'organisme de l'acide diacétique et de l'acide β -oxybutyrique.

II

Recherche et Dosage de l'acétone.

L'acétone est un liquide dont le point d'ébullition est à 56°3; comme la proportion d'acétone peut être très faible dans les liquides où l'on recherche sa présence, il est indispensable, si l'on veut obtenir des résultats concluants, de ne faire agir les réactifs caractéristiques que sur le produit de distillation de la solution soumise à l'analyse, afin de rassembler dans un faible volume de liquide la totalité de l'acétone qu'il contient.

On peut admettre, étant donné que l'acétone bout à une température relativement basse, que ce corps se retrouvera entièrement dans le distillat dès que le volume de celui-ci sera égal au dixième (C. Vieillard) et, à plus forte raison, au quart (Argenson) du volume du liquide distillé.

Il est bon de distiller l'urine en présence d'un acide, afin d'empêcher la formation de la mousse abondante qui se produit en pareil cas. L'acide tartrique est préférable à l'acide sulfurique, car ce dernier détermine des soubresauts qu'il faut éviter; en outre, Salkowski a montré que l'emploi de l'acide sulfurique pouvait avoir

une influence sur la quantité d'acétone obtenue par la distillation.

Les réactifs caractéristiques de l'acétone sont très nombreux ; leur énumération presque complète est faite par M. Azémar dans son étude de l'« Acétonurie expérimentale » (1898). Nous croyons qu'il est utile d'en donner la liste, afin de signaler quels sont les avantages et les inconvénients de chacun d'eux.

La réaction de Gerhardt a été indiquée, à tort, comme caractéristique de l'acétone. Von Jaksch a montré que la coloration rouge, déterminée dans l'urine après l'addition de perchlorure de fer, était due à l'acide diacétique, et non à l'acétone.

On l'obtient aussi avec d'autres corps, (composés cyaniques, acétates et formiates, acide salicylique, kairine, antipyrine, thalline, acide phénique, etc.) ; les urines donnant lieu à la réaction de Gerhardt contiennent toujours de l'acétone, et même en assez forte proportion ; mais l'acétone peut exister dans les urines sans que la réaction de Gerhardt s'y produise.

Les réactions qui vont maintenant nous occuper sont bien dûes à la présence de l'acétone dans le liquide examiné. Ce sont les suivantes :

Réaction de Vitali. — Réactifs : solution de soude ou de potasse caustique, et sulfure de carbone. En traitant l'urine par ces deux réactifs, il se produit un précipité jaune. Si l'urine contient de l'acétone, ce précipité devient rouge violet par l'addition d'une goutte de molybdate d'ammoniaque à 1 % et d'un peu d'acide sulfurique dilué.

Réaction de Reynold. — Réactifs : chlorure de mercure et lessive de soude. On ajoute au liquide examiné quelques gouttes de chlorure de mercure et un excès de lessive de soude. Il se forme un précipité d'oxyde de mercure si le liquide contient de l'acétone. Après filtration, on additionne de sulfure d'ammonium et on laisse reposer ; il se produit alors, au contact des deux liquides, un anneau noir de sulfure de mercure.

Réaction de Penzoldt. — Réactifs : orthonitrobenzaldéhyde et lessive de soude. On chauffe le liquide soumis à l'analyse avec quelques cristaux d'orthonitrobenzaldéhyde et on l'alcalinise avec de la lessive de soude. Le liquide jaunit et il se sépare de l'indigo bleu, s'il contient de l'acétone.

Réaction de Legal. — Réactifs : solution récente de nitro-prussiate de soude et lessive de soude concentrée. On ajoute à l'urine quelques gouttes de la solution de nitro-prussiate de soude, puis de la lessive de soude. L'acétone détermine la production d'une coloration rouge carmin qui passe au bout de quelque temps au jaune vert. Une trace d'acide acétique fait réapparaître la coloration rouge carmin qui disparaît de nouveau sous l'influence d'un excès d'acide. En chauffant alors le liquide, il se produit un précipité bleu.

D'après Weyl, la créatine produit également la coloration rouge carmin, mais elle ne passe pas à la distillation. Von Jaksch dit que le paracrésol, qui se rencontre souvent dans l'urine et qui passe à la distillation, peut donner avec les réactifs de Legal une coloration jaune rosé et faire supposer la présence de l'acétone.

D'après Jolles, au contraire, cette réaction donne une pleine certitude même dans les liquides ne contenant qu'une proportion d'acétone de 1‰.

Réaction de Le Nobel. — Réactifs : solution de nitro-prussiate de soude et solution concentrée d'ammoniaque. On additionne l'urine de quelques gouttes de la solution de nitro-prussiate, et on ajoute ensuite de la solution d'ammoniaque. L'acétone détermine dans le liquide une coloration violette.

La réaction de Le Nobel est plus sensible encore que la réaction de Legal, puisque Zoëppfel la trouve encore caractéristique dans des solutions d'acétone à 0 gr. 0025‰.

Réaction de Chautard. — Réactifs : solution de fuschine à 0,5 ‰, décolorée par un courant d'acide sulfureux gazeux jusqu'à ce qu'elle ait pris une teinte jaune paille qu'un excès d'acide sulfureux ne modifie plus. Quelques gouttes de cette solution de fuschine décolorée ajoutées à une solution d'acétone y déterminent une coloration violette. M. Chautard dit lui-même : « Avec l'acétone pure ou au 1/10, on obtient un violet magnifique ; une solution à 1 ‰ donne encore une teinte sensible. » Zoëppfel l'estime caractéristique seulement dans les solutions d'acétone à 5 ‰ au minimum. Romme a rejeté absolument dans ses recherches la réaction de Lieben pour donner la préférence à celle de Chautard. Or, M. Argenson a fait voir que cette réaction ne se produisait pas dans les solutions d'acétone pure, quel que soit le titre de la solution employée. L'erreur commise par l'auteur de cette réaction provient de ce que l'acétone du commerce, vendue sous le nom d'acétone

pure, contient de petites quantités d'aldéhyde, et c'est cette aldéhyde qui, dans les expériences de M. Chautard, a donné avec le réactif indiqué par lui la coloration violette. M. Argenson a constaté, en effet : 1° que les aldéhydes de la série grasse donnaient lieu à la réaction même en solution très étendue ; 2° que l'acétone, complètement débarrassée d'aldéhyde, ne donnait pas la moindre coloration avec le réactif de Chautard ; 3° enfin, que si l'on ajoutait à de l'acétone préalablement purifiée quelques millièmes d'aldéhyde, on avait un produit qui se comportait bien comme le veut M. Chautard vis-à-vis du réactif.

Ce sont là des objections autrement sérieuses que celles qui ont été opposées à la réaction de Lieben, et qui permettent de rejeter absolument la réaction de Chautard dans la recherche de l'acétone.

Réaction de Gunning. — Réactifs : solution alcoolique d'iode et solution d'ammoniaque. Cette réaction est une modification de la réaction de Lieben, qui sera indiquée en dernier lieu. On ajoute à l'urine de la liqueur d'iode, puis de l'ammoniaque. L'acétone détermine la formation d'iodure d'azote et d'iodoforme. L'alcool ne gêne pas la réaction, car il ne donne pas d'iodoforme avec l'ammoniaque, mais le précipité d'iodoforme est masqué par la couleur noire que l'iodure d'azote donne au liquide.

Réaction de Malerba. — Réactifs : Solution à 5 % de chlorhydrate de diméthylparaphénylènediamine. On additionne de quelques gouttes de ce réactif le liquide contenant de l'acétone ; celle-ci y produit d'abord une teinte rosée, et, au bout de 24 heures, une coloration rouge sang. Cette réaction a lieu non seulement avec

l'acétone, mais encore avec les aldéhydes, l'acide acétique et ses dérivés. Malerba reconnaît lui-même que cette réaction est peu sensible.

Réaction de l'acide diazobenzolsulfurique. — On ajoute au liquide examiné un peu d'une solution aqueuse fraîche d'acide diazobenzolsulfurique, alcalinisée avec de la soude, puis on chauffe légèrement. L'acétone détermine alors une coloration rouge, tandis que l'aldéhyde produit une coloration violette. Cette réaction est sensible, mais elle a lieu avec d'autres corps que l'acétone, c'est-à-dire avec l'éther acétique, le phénol et la résorcine.

Réaction de l'hydrazone. — Réactif : solution d'une partie de chlorhydrate de phénylhydrazine et d'une partie et demie d'acétate de soude cristallisé, dans dix parties d'eau. (Beilstein) L'addition de quelques gouttes de ce réactif à une solution d'acétone détermine un précipité blanc-jaunâtre de fines gouttelettes d'hydrazone qui viennent surnager au bout de quelque temps et former une mince couche huileuse à la surface du liquide. Cette réaction est caractéristique dans une solution d'acétone à 1 %₀₀ ; elle a l'inconvénient de se produire également avec les aldéhydes.

Réaction de Lieben. — Réactifs : solution d'iode et d'iodure de potassium, et solution de potasse ou de soude caustique. Cette réaction est la plus importante et la plus sensible de toutes, elle a été adoptée par les auteurs les plus récents (MM. Azémar, Argenson et Millian), qui se sont occupés de la recherche et du

dosage de l'acétone, parce qu'elle donne le plus de garanties de sensibilité et d'exactitude.

Cette réaction, qui est une des plus anciennes, a été indiquée par Lieben quelques années après celle de Gerhardt. Elle repose sur la propriété que possède l'acétone de former avec l'iode ioduré, en présence d'un alcali caustique, de l'iodoformé qui se précipite, ainsi qu'un azotate et un iodure alcalins qui restent en dissolution. Le précipité d'iodoforme que l'on obtient dans ces conditions est parfaitement reconnaissable à sa couleur jaune, à son odeur, à sa volatilité et à la forme hexagonale de ses cristaux.

La réaction de Lieben donne un trouble d'iodoforme parfaitement appréciable dans une solution d'acétone à 0gr.005 %; elle est donc d'une sensibilité extrême avec ce corps. Elle se produit aussi, mais avec une intensité beaucoup moindre, avec d'autres corps, au nombre de vingt environ, indiqués pour la plupart par Lieben lui-même. Parmi ceux-ci, deux seulement, qui peuvent se rencontrer dans l'urine, doivent retenir notre attention : ce sont l'acide lactique et l'alcool éthylique. L'acide lactique se rencontre surtout dans les urines diabétiques, mais il ne passe pas à la distillation ; il n'y a donc pas lieu de s'en préoccuper. L'alcool, au contraire, passe à la distillation, et les objections qui ont été faites à la réaction de Lieben à cause de la présence de l'alcool dans les urines paraissent mieux fondées au premier abord. Romme a rejeté absolument l'emploi de la réaction de Lieben pour cet unique motif, parce que les solutions d'alcool donnent lieu au précipité caractéristique

d'iodoforme. En effet, il s'est efforcé de démontrer dans la thèse qu'il n'existait d'acétonurie que dans deux états morbides, les fièvres élevées présentant une certaine durée, et le diabète ; il s'est refusé à admettre que l'acétonurie put exister dans les urines en dehors de ces deux cas. Or, « presque toutes les urines, dit-il lui-même, « que nous examinions soit en nature, soit comme produites de distillation, donnaient *toujours* la réaction « d'iodoforme avec le réactif de Lieben ». Il a donc mis sur le compte de l'alcool la formation du précipité d'iodoforme qui se produit toujours, dans tous les cas ; s'il l'avait attribué à l'acétone, ce qui est conforme à la réalité, il aurait été en contradiction avec lui-même, et sa théorie eût été détruite dès son point de départ.

L'examen approfondi des conditions dans lesquelles a lieu la réaction de Lieben nous montrera combien sont peu fondées les objections qui lui ont été faites. La réaction de Lieben, en effet, se comporte d'une façon bien différente vis-à-vis de l'acétone et vis-à-vis de l'alcool, tant au point de vue de la durée qu'elle met à se produire qu'au point de vue de son intensité avec chacun de ces deux corps.

1°) Avec l'acétone, la réaction a lieu immédiatement ; dès que les réactifs sont mélangés à la solution d'acétone.

Avec l'alcool, au contraire, le précipité d'iodoforme n'apparaît qu'après plusieurs secondes.

2°) En second lieu, le précipité d'iodoforme est bien plus abondant avec l'acétone qu'avec l'alcool, pour de mêmes quantités de ces deux substances. M. Azémar a

fait plusieurs réactions comparatives avec l'alcool et avec l'acétone, et, après avoir dosé l'iodoforme obtenu dans l'un et l'autre cas, il a pu établir les tableaux suivants :

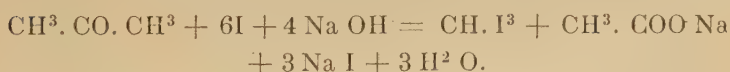
Pour 0 gr. 0731 d'alcool on obtient : 0 gr. 002 d'iodoforme

— 0 gr. 1431	»	»	0 gr. 0027	»
— 0 gr. 7313	»	»	0 gr. 0117	»
— 1 gr. 8282	»	»	0 gr. 0167	»
— 3 gr. 6565	»	»	0 gr. 028	»

Pour 0 gr. 001864 d'acétone, on obtient : 0 gr. 012 d'iodoforme

— 0 gr. 003728	»	»	0 gr. 022	»
— 0 gr. 009320	»	»	0 gr. 056	»
— 0 gr. 018640	»	»	0 gr. 105	»
— 0 gr. 037240	»	»	0 gr. 188	»
— 0 gr. 093200	»	»	0 gr. 576	»

Il suffit de comparer ces deux tableaux pour voir qu'à de minimes quantités d'acétone correspondent des quantités relativement considérables d'iodoforme, tandis que des quantités beaucoup plus fortes d'alcool ne déterminent qu'une très faible production d'iodoforme. La réaction de Lieben a lieu, en effet, d'après l'équation :



C'est-à-dire qu'une molécule d'acétone (58) donne une molécule d'iodoforme, (394), tandis qu'une molécule d'alcool ne donne pas du tout une molécule d'iodoforme, celui-ci ne se produisant dans ce cas que grâce à des réactions secondaires.

En outre, Lieben a fait voir que, pour une ingestion de 250 cc. de vin de 9°, l'excrétion d'alcool par l'urine ne

dépasse pas 0 cc. 1. Par conséquent, après l'ingestion d'un litre de vin de 9°, l'urine contiendra 0 gr. 32 d'alcool au maximum, qui produira seulement un précipité d'iodoforme de 5 à 6 milligrammes environ.

Von Jaksch a observé qu'une augmentation d'absorption de l'alcool ne faisait pas notablement accroître l'intensité de la réaction de Lieben dans les urines. M. Argenson a constaté, lui aussi, que l'ingestion de l'alcool, au moins en quantité insuffisante pour produire le coma, n'augmentait pas sensiblement la production de l'acétone, et que l'alcool, même ingéré à forte dose, ne passait dans les urines qu'en infime proportion. Les quantités d'acétone trouvées par lui dans les urines pendant l'ivresse, et, par conséquent, les précipités d'iodoforme obtenus dans ce cas, étaient sensiblement les mêmes qu'à l'état normal chez les mêmes individus.

D'autre part, comme on ne fait porter la réaction de Lieben que sur le produit de distillation partielle, et non sur la totalité de l'urine, et comme le point d'ébullition de l'alcool est à 78°4, supérieur de 22°1 du point d'ébullition de l'acétone, celle-ci aura passé complètement à la distillation alors qu'une partie seulement de l'alcool aura distillé, et la quantité d'iodoforme, imputable à l'alcool, sera encore diminuée de ce chef.

Il est donc impossible de prendre en considération le motif invoqué par Romme pour abandonner la réaction de Lieben : à savoir, que la présence de l'alcool dans l'urine peut fausser les résultats obtenus par l'emploi de ce mode de recherche de l'acétone.

M.M. Azémar, Argenson et Milian donnent donc, à

juste titre, la préférence à la réaction de Lieben, parce qu'elle est de beaucoup plus sensible et qu'elle offre plus de garanties que les meilleures d'entre les autres.

DOSAGE DE L'ACÉTONE.

La réaction de Lieben permet d'établir que l'acétone se trouve dans toutes les urines, même physiologiques ; la recherche qualitative de l'acétone offre donc peu d'intérêt. Ce qui doit nous préoccuper avant tout, c'est la recherche quantitative de ce corps, puisque l'acétonurie ne devient pathologique que lorsque l'acétone est excrétée en quantité plus élevée qu'à l'état normal. La réaction de Lieben nous présente alors cet autre avantage capital de nous permettre le dosage de ce corps, par des procédés et des manipulations relativement peu compliquées, même dans les solutions d'une teneur très faible en acétone.

Quelques méthodes de dosage reposent sur d'autres réactions que celle de Lieben ; nous ne ferons que les indiquer, car elles ne sont applicables qu'à des solutions renfermant une quantité d'acétone supérieure à celle que contiennent les urines normales, sinon pathologiques. Ce sont les suivantes :

Méthode de Strache et de Jolles. — Elle est basée sur la propriété que possède la phénylhydrazine de réduire à l'ébullition la liqueur de Fehling en dégageant son azote à l'état libre, tandis que l'acétone et l'aldéhyde forment avec la phénylhydrazine de l'hydrazone, qui est sans action sur cette liqueur. Si l'on fait donc agir la phényl-

hydrazine sur la liqueur de Fehling en présence de l'acétone, celle-ci formera de l'hydrazone avec une partie de la phénylhydrazine; l'autre partie seulement réduira la liqueur de Fehling. Par conséquent, si l'on connaît préalablement la quantité de phénylhydrazine employée, on pourra calculer le poids de l'acétone contenue dans la solution examinée en mesurant la différence entre le volume d'azote à l'état de gaz libre, que l'on aurait obtenu en faisant agir seule la phénylhydrazine sur la liqueur de Fehling, et le volume moindre de ce gaz dégagé par la réduction de cette liqueur en présence de l'acétone.

Zæppfel reproche à cette méthode de fournir des résultats inexacts, car la phénylhydrazine en solution est très instable. De plus, elle ne peut être employée qu'avec des solutions d'acétone d'une teneur relativement élevée.

Méthode de Parlato. — Cette méthode de dosages de l'acétone à l'aide d'un vaporimètre ne donne que des résultats très approximatifs pour l'évaluation de petites quantités d'acétone.

Les autres méthodes sont basées sur la réaction de Lieben et consistent à évaluer l'acétone d'après la quantité d'iodoforme produite par la réaction.

Méthode de Von Jaksch. — On dose l'acétone dans une solution de teneur inconnue en faisant la comparaison photométrique du trouble obtenu dans cette solution par le précipité d'iodoforme après la réaction de Lieben avec le trouble déterminé par ce précipité dans une solution d'acétone de teneur connue; puis en amenant les deux liquides, vus sous la même épaisseur, au même degré

d'opacité par l'addition à l'un ou à l'autre d'une quantité mesurée d'eau.

Cette méthode est compliquée et ne donne que des résultats imparfaits, car le trouble occasionné par la précipitation de l'iodoforme n'est pas absolument homogène.

Méthode de Kramer et de Léo Vignon. — On traite le liquide examiné par le réactif de Lieben. On dissout l'iodoforme par 10 cc. d'éther, qui vient surnager à la surface du liquide. La moitié de la solution éthérée, prélevée avec une pipette, est déposée dans un verre de montre taré, et évaporée rapidement dans le vide. Puis le verre de montre est desséché sur l'acide sulfurique et pesé. La différence entre son poids primitif et le poids alors obtenu, donne le poids de l'iodoforme. On peut alors calculer le poids de l'acétone, sachant qu'une molécule d'iodoforme est fournie par une molécule d'acétone. Si la teneur en acétone est supérieure à 1 ou 1,5 %, Hintz donne le conseil de diluer le liquide. Cette méthode ne donne pas des résultats absolument précis, à cause de la volatilité de l'iodoforme même à basse température; elle a été modifiée par M. Léo Vignon dans le but d'atténuer cet inconvénient.

Méthode de Deismüller et Tollens. — Méthode de Salkowski et Ken Taniguti. — La méthode de Salkowski et Ken Taniguti est une simplification de celle de Deismüller et Tollens. L'urine est fortement acidifiée et soumise à la distillation aussi loin que possible. On fait alors agir sur le distillat les réactifs de Lieben, et on laisse reposer pendant 24 heures. L'iodoforme est

recueilli sur un filtre desséché au préalable sur l'acide sulfurique, puis taré. On lave ce filtre, on le dessèche de nouveau sur l'acide sulfurique et on le pèse. La différence des poids trouvés aux deux pesées successives donne le poids de l'iodoforme produit par la réaction.

Dans cette méthode, comme dans la méthode de Kramer, il n'est tenu aucun compte de la volatilisation de l'iodoforme. M. Argenson a observé que, parfois, avant que le filtre ne soit sec, on a perdu de ce fait la moitié de l'iodoforme. Il passe également un peu d'iodoforme à travers le filtre, et la perte d'iodoforme se trouve encore accrue. De plus, chaque dosage exige deux pesées, qui demandent beaucoup de temps pour être effectuées avec toute la précision désirable.

Méthode de Messinger et de Jolles, de Eugel et de Martz. — On fait subir à l'urine deux distillations, pour la débarrasser du phénol et de l'ammoniaque, la première, avec addition de 2 c. c. d'acide acétique pur à 50 % pour 100 c. c. d'urine, et la seconde, en ajoutant de l'acide sulfurique au premier distillat. On traite le deuxième distillat obtenu par une quantité connue d'une solution de soude à 10 %, et avec une quantité très exactement mesurée d'une solution d'iode à 10 ‰, dissous dans l'iodure de potassium absolument pur d'iodates. On attend que la réaction soit terminée, c'est-à-dire une demi-heure environ. On sature la soude par de l'acide chlorhydrique, afin de mettre en liberté l'iode qui n'a pas servi à former de l'iodoforme. On ajoute au mélange un peu d'empois d'amidon, qui produit une coloration bleue dans le liquide tant qu'il y a de l'iode en liberté. Puis on

ajoute une solution normale d'hyposulfite de soude, dont on mesure exactement la quantité employée, jusqu'à ce qu'on ai décoloré complètement le liquide. Il est dès lors facile de calculer la teneur en acétone de la solution soumise à l'analyse. On sait en effet qu'il faut trois molécules d'iode (254×3 ou 762) pour qu'une molécule d'acétone (58) puisse former une molécule d'iodoforme. En désignant par I la quantité d'iode employée pour former de l'iodoforme, et par A la quantité d'acétone correspondante, on a la proportion suivante :

$$\frac{A}{I} = \frac{58}{762}$$

ou bien

$$A = I \times \frac{58}{762} = I \times 0.07612$$

Si l'on représente par P le poids total de l'iode employé, par p le poids d'iode auquel correspond 1 c. c. de la solution d'hyposulfite de soude, et par h le nombre de centimètres cubes de cette solution nécessaires pour obtenir la décoloration complète, on a l'équation suivante :

$$I = P - h p$$

et, en remplaçant I par cette valeur,

$$A = (P - h p) \times 0.07612$$

La quantité d'acétone contenue dans 100 c. c. de l'urine examinée est dès lors facile à calculer en effectuant les opérations indiquées sur des chiffres connus.

M. Azémar trouve cette méthode extrêmement précise; il a obtenu avec elle des résultats beaucoup plus exacts qu'avec aucune autre; il estime qu'elle n'exige pas une

trop grande dépense de temps. Cependant, si l'on se reporte à la technique énoncée plus haut, il semble bien que les deux distillations successives, la décoloration par l'hyposulfite de soude, nécessitent des manipulations trop longues et trop compliquées pour la faire adopter dans l'usage courant.

Méthode d'Argenson. — M. Argenson a indiqué dans sa thèse une autre méthode de dosage de l'acétone urinaire, que M. Milian classe parmi les meilleures. Elle fait également intervenir la réaction de Lieben, et consiste à séparer par distillation l'acétone des corps qui entrent dans la composition de l'urine, à transformer cette acétone en iodoforme par l'iode et la potasse, à traiter l'iodoforme par la potasse alcoolique, et à doser l'iodure de potassium ainsi formé au moyen d'une liqueur titrée d'azotate d'argent.

On distille l'urine dans un vase spacieux pour ne pas être gêné par la production de la mousse, et on arrête la distillation lorsque le distillat est égal au quart du volume de l'urine employée, car l'acétone se retrouve exclusivement dans le premier quart du volume distillé. S'il s'agissait d'un liquide pauvre en acétone, il ne serait même pas nécessaire de pousser aussi loin la distillation, mais il est bon de le faire dans tous les cas pour se placer toujours dans les mêmes conditions d'expérience. On soumet donc à la distillation 200 c. c. d'urine, et on recueille par conséquent les 50 premiers centimètres cubes qui passent comme distillat dans une fiole conique; on y ajoute d'abord 10 c. c. d'une solution aqueuse de potasse à 23° Bé, puis 5 c. c. d'une liqueur d'iode obtenue

en dissolvant 105 grammes d'iode dans un litre d'eau distillée renfermant 180 grammes d'iodure de potassium. La réaction se produit immédiatement ; on agite pour rassembler le précipité et on laisse reposer environ une heure. Au bout de ce temps, on jette le mélange sur un filtre, on lave jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus troublées par le nitrate d'argent ; on détache la plus grande partie du précipité encore humide avec une spatule de platine, et on l'introduit dans une fiole renfermant 20 c. c. d'une solution alcoolique de potasse concentrée, bien exempte de sels haloïdes. Le filtre est introduit dans un petit flacon bouché à l'émeri, avec un mélange d'éther et d'alcool qui dissout la petite quantité d'iodoforme restée sur le filtre, puis ce liquide est ajouté à la fiole renfermant l'iodoforme et la potasse alcoolique. On porte à l'ébullition et, en quelques minutes, la transformation de l'iodoforme en iodure de potassium est complète. Le liquide refroidi est neutralisé avec l'acide acétique étendu à 200 centimètres cubes. On titre sur le volume entier ou sur une fraction connue que l'on prélève à l'aide d'une pipette, si l'on veut éviter d'employer un trop grand volume de liqueur d'argent. On ajoute quelques gouttes d'une solution de chromate neutre de potassium, et enfin la liqueur décinormale de nitrate d'argent jusqu'à l'apparition d'une teinte rouge brique persistante. Il ne reste plus qu'à lire le volume de liqueur d'argent employée pour en déduire le poids de l'acétone contenue dans un litre d'urine, à l'aide d'un tableau établi par l'auteur, où sont consignés les résultats obtenus à la suite de nombreux essais sur des liqueurs d'acétone de titre connu, et où

l'on trouve, en regard de chaque quantité de solution de nitrate d'argent employée, la teneur en acétone correspondante du liquide examiné.

M. Argenson préfère déterminer de la sorte le poids de l'acétone au lieu de le déduire directement du poids de l'iodoforme obtenu par la réaction, car il a constaté que ce poids d'iodoforme est constamment inférieur au poids de ce même corps calculé d'après l'équation chimique suivant laquelle a lieu la réaction de Lieben; qu'il n'est jamais proportionnel au poids de l'acétone contenue dans le liquide soumis à l'expérience; et que, de plus, ce poids varie, pour la même quantité d'acétone, suivant les conditions de l'expérience: titre de la solution d'acétone et des liqueurs de potasse ou de soude et d'iode employées, ordre dans lequel sont ajoutés les réactifs à la solution d'acétone, etc.

Cette méthode, ainsi que celle de Messinger-Joller, est sans doute très précise; elles sont excellentes toutes les deux pour déterminer une seule fois quelle quantité d'acétone peut contenir l'urine d'un malade, mais elles sont passibles des mêmes objections: elles sont beaucoup trop difficiles à mettre en pratique et beaucoup trop compliquées pour pouvoir être exécutées chaque jour. Or, ce qui est important de savoir, ce n'est pas la quantité absolue, mais bien la quantité relative de l'acétone excrétée quotidiennement, ce qui est indispensable, c'est de pouvoir suivre, pendant plusieurs jours de suite, les variations de l'acétonurie, de même que l'on observe pendant toute la durée d'une néphrite les variations de l'albuminurie. Nous nous sommes donc préoccupés de

rechercher un procédé de dosage de l'acétone urinaire plus pratique et plus rapide, qui répondit aux besoins de la clinique, et qui pût être mis à exécution un grand nombre de fois pour le même malade sans exiger une perte de temps trop considérable.

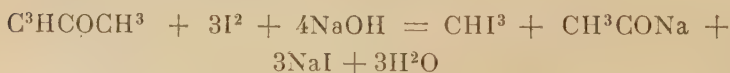
Procédé clinique de dosage de l'acétone urinaire. — Ce procédé est analogue au procédé volumétrique d'Esbach pour le dosage de l'albumine, connu aussi sous le nom de méthode des dépôts. Il consiste à lire sur une éprouvette graduée le chiffre de la graduation atteint par le dépôt d'iodoforme produit par la réaction de Lieben, pour connaître ensuite le poids de l'acétone contenue dans le liquide examiné.

Les critiques adressées à l'albuminimètre d'Esbach ne sont pas applicables au procédé que nous indiquons. En effet, M. Patein, à propos de cette méthode des dépôts employée au dosage de l'albumine, dit « qu'on ne saurait
« trop rappeler que la constance entre le poids de l'al-
« bumine et le volume qu'elle occupe lorsqu'elle est en
« suspension dans un liquide, n'est qu'une illusion et
« que le tube d'Esbach peut être une cause d'erreurs
« considérables ».

Or, avec l'iodoforme, ces objections n'ont plus de raison d'être; l'iodoforme est précipité par la réaction de Lieben à l'état pulvérulent, tandis que l'albumine forme un coagulum; ce précipité, abandonné au repos pendant un certain temps, ne peut rester en suspension dans le liquide à cause de sa densité élevée, (2,0) et il se rassemble en totalité au fond du tube gradué en un dépôt parfaitement homogène.

Nous avons établi, pour le dosage de l'acétone d'après ce procédé, l'acétonimètre suivant : il consiste en un tube de verre cylindrique, de la forme et du diamètre des éprouvettes ordinaires (18 millimètres), pouvant contenir 66 cent. cubes de liquide, ouvert à une de ses extrémités, et dont l'autre extrémité se termine en entonnoir pour se raccorder à un nouveau tube, également cylindrique, placé exactement dans l'axe du premier, mais d'un calibre très étroit (4 millimètres de diamètre), et fermé à son extrémité libre. Cette extrémité close peut être munie d'un pied qui permette de placer l'appareil dans la position verticale sans être obligé de recourir à un appui. Nous avons adopté cette disposition afin que le dépôt d'iodoforme, qui se rassemble à la partie inférieure de l'acétonimètre, c'est-à-dire dans le tube de calibre étroit, présente une hauteur relativement considérable, de telle sorte que les chiffres de la graduation correspondante soient suffisamment espacés pour que leur lecture soit aisée.

La réaction de Lieben qui produit le précipité d'iodoforme, du volume duquel on déduit ensuite le poids de l'acétone contenue dans le liquide soumis à la réaction, a lieu d'après l'équation indiquée par M. le professeur Gautier dans son *Traité de Chimie* :



c'est-à-dire qu'une molécule d'acétone (58) produit une molécule d'iodoforme (394). Par conséquent, si 394 grammes d'iodoforme sont produits par 58 grammes

d'acétone, 1 gramme d'iodoforme sera produit par 58/394, ou bien par 0 gr. 147 d'acétone.

Pour graduer l'actonimètre, on a laissé déposé dans l'appareil, préalablement rempli d'eau distillée, un gramme d'iodoforme pulvérisé. Ce dépôt, rassemblé à la partie inférieure du tube de calibre étroit, a présenté une hauteur de 0^m042. Bien entendu, ce tube est parfaitement calibré, de telle sorte qu'à chaque tranche horizontale d'une même épaisseur correspond un même volume et, par conséquent, un même poids d'iodoforme. Puisque ce dépôt, d'une hauteur de 0^m042, est produit par 0 gr. 147 d'acétone, un millimètre de ce dépôt correspond à $\frac{147}{42}$, c'est à dire à 0 gr. 003,5 d'acétone. Des traits marqués successivement sur le tube, espacés l'un de l'autre d'un demi-millimètre, indiqueront quel poids d'acétone a été nécessaire pour produire le dépôt d'iodoforme, chacune des divisions d'un demi-millimètre correspondant à 1 millig. 75 d'acétone.

Cette graduation une fois établie, il a fallu déterminer quelle quantité de chacun des réactifs devait être employée pour pouvoir doser l'acétone dans les solutions de la teneur la plus faible jusque dans les solutions d'une teneur de 0 gr. 5 par litre, teneur qui ne se rencontre que dans les cas d'acétonurie prononcée. L'équation chimique de la réaction de Lieben nous montre que, pour 58 d'acétone, il faut $\frac{762}{58}$ ou 13,138 d'iode, et $\frac{160}{58}$, ou 2,758 de soude, afin que les différentes combinaisons de cette réaction puissent s'effectuer normalement. Nous avons choisi pour réactifs ceux qui ont été conseillés par M. Mallat dans son article sur la « Recherche de l'acé-

tone dans les urines », publié dans les *Annales de Médecine Thermale* en 1886. Ce sont, d'une part, une solution de lessive de soude caustique pure, renfermant deux équivalents de soude par litre d'eau distillée, soit 8 %, d'une densité de 1,08 ; et, d'autre part, une solution faite avec 254 gr. d'iode dissous dans 385 grammes d'iodure de potassium, en solution dans un litre d'eau distillée. On obtient, par l'emploi de ces deux solutions, un réactif parfaitement clair et limpide. Nous verrons que le distillat de l'urine introduit dans l'acétonimètre, sur lequel porte la réaction, renferme le $\frac{1}{5}$ ^e de l'acétone contenue dans un litre de l'urine examinée. Si cette urine contient 0 gr. 5 d'acétone par litre, la réaction portera sur 0 gr. 1 d'acétone ; il faudra donc, pour qu'elle puisse avoir lieu, 1 gr. 3138 d'iode et 0 gr. 2758 de soude. Il suffira, par conséquent d'employer 5 cc. 5 de la solution iodo-iodurée, qui représentent 1 gr. 397 d'iode, et 10 cc. de la solution de soude, qui représentent 0 gr. 8 de soude, pour pouvoir disposer d'une quantité plus que suffisante de ces deux réactifs.

Les solutions d'une teneur en acétone supérieure à 0 gr. 5 par litre seront diluées avec un volume égal, double ou triple d'eau distillée, et les chiffres donnés par la lecture de la graduation de l'acétonimètre devront être modifiés en conséquence.

La réaction de Lieben devant être effectuée avec 50 cc. du liquide examiné, additionnés successivement de 10 cc. de la solution de soude et de 5 cc. 5 de la liqueur d'iode, les niveaux que doivent atteindre respectivement

ces différents volumes ont été indiqués, une fois pour toutes, chacun d'eux par un trait, accompagné de la lettre U pour le trait inférieur, correspondant au liquide examiné, puisqu'il s'agit d'urine, de la lettre S pour le trait placé immédiatement au-dessus, correspondant à la solution de soude, et enfin de la lettre I pour le trait supérieur, correspondant à la liqueur d'iode et d'iodure de potassium.

Pour doser l'acétone dans l'urine, on procédera de la façon suivante : on distillera 200 cc. d'urine dans un vase, en verre de préférence, suffisamment vaste pour que la mousse abondante qui se produit lorsqu'on chauffe l'urine ne puisse arriver jusqu'au tube de dégagement. En agissant ainsi, il n'y aura pas lieu de se préoccuper de cet inconvénient, et il sera inutile d'ajouter un acide quelconque à l'urine. On poussera la distillation jusqu'à ce qu'on ait obtenu, comme distillat, le quart du volume employé, c'est-à-dire 50 cc.

Ce distillat sera introduit dans l'acétonimètre; les réactifs seront ensuite ajoutés, toujours dans le même ordre, la solution de soude d'abord, puis la solution iodo-iodurée. L'orifice de l'appareil sera bouché avec le pouce, et celui-ci sera retourné en sens inverse, une seule fois, pour assurer le mélange des liquides en présence. Il est bon de conserver, entre la surface du liquide et le pouce qui obture l'orifice, une bulle d'air qui remplira l'office d'agitateur en parcourant l'appareil d'une extrémité à l'autre à travers le liquide. L'acétonimètre sera ensuite placé verticalement, et on attendra que le dépôt d'iodoforme soit parfaitement rassemblé à la partie inférieure pour

voir quelle est la hauteur de ce dépôt en millimètres ou dixièmes de millimètre.

Un millimètre correspondant à 0 gr. 0035 d'acétone, et le distillat contenant l'acétone de 200 cent. cubes d'urine non distillée, c'est-à-dire d'un cinquième de litre, pour avoir le poids total de l'acétone contenue dans un litre de l'urine examinée, il suffira de multiplier par 3,5 $\times$ 5, ou par 17,5 le nombre mesurant en millimètres ou dixième de millimètre la hauteur du dépôt d'iodoforme.

Nous avons vu que les quantités de réactifs qui devaient être employées pour effectuer la réaction de Lieben ne s'appliquaient qu'aux solutions d'acétone d'une teneur inférieure ou égale à 0 gr. 5 par litre, ou bien à 0 gr. 1 pour 200 cent. cubes. Ce poids de 0 gr. 1 d'acétone produisant un dépôt de 0 m. 0285 de hauteur, il faudra diluer la solution d'acétone lorsque la hauteur du dépôt atteindra ce chiffre ou lui sera supérieure.

Ce procédé donne des résultats suffisamment précis pour suivre cliniquement les variations de l'acétonurie chez un malade. Il ne permet pas, sans doute, de déterminer la quantité pondérale exacte de l'acétone, ainsi qu'on peut le faire avec les méthodes de Messinger-Jolles ou de M. Argenson, mais il offre l'avantage précieux de pouvoir être effectué sans être obligé de recourir aux manipulations longues et compliquées qui sont exigées par ces méthodes. Il suffit, en effet, après avoir distillé l'urine, d'introduire dans l'acétonimètre le distillat de cette urine et les réactifs, ainsi que l'on procède avec le tube d'Estach pour le dosage de l'albumine, et d'attendre au lendemain, pour que la simple lecture du chiffre

de la graduation atteint par le dépôt d'iodoforme fasse immédiatement connaître la teneur en acétone de l'urine dont le distillat a été soumis à la réaction.

L'acétone a été dosée par ce procédé dans un grand nombre d'urines, normales ou pathologiques, et les résultats de ces dosages se sont trouvés en concordance parfaite avec ceux qu'ont obtenus MM. Azémar et Argenson par les différentes méthodes qu'ils ont employées.

M. Azémar a constaté, après de nombreuses analyses, que l'homme bien portant excréta par l'urine de 1 à 2 milligrammes jusqu'à 19 milligrammes d'acétone en 24 heures.

M. Argenson a examiné les urines d'une vingtaine de sujets en parfaite santé, et il a reconnu dans toutes la présence de l'acétone. Le poids de ce corps, par litre d'urine, variait de 5 milligrammes à 33 milligrammes. Le poids moyen, 0 gr, 017, sensiblement plus fort que celui qu'admettait Von Jaksch (0 gr. 01), se rapproche beaucoup du poids trouvé par Eugel (0 gr. 018).

M. Argenson fait remarquer que, quelque soin qu'on apporte à effectuer, avec sa méthode, les dosages de l'acétose dans les urines normales, les résultats fournis par ces dosages, exécutés sur des liqueurs si pauvres en acétone, ne sont qu'approximatifs ; toutefois, cependant, ils se prêtent suffisamment à l'interprétation.

La même remarque peut s'appliquer, à plus forte raison, aux résultats obtenus par notre procédé, qui est établi surtout dans le but de donner des rapports, de faire connaître les variations de l'acétonurie, et non le

poids absolu de l'acétone en solution dans l'urine. Ces résultats, pour l'urine normale, sont à peu près identiques à ceux qui ont été obtenus par M. Argenson. Nous avons vu qu'un dépôt d'iodoforme, mesurant un millimètre de hauteur dans l'acétonimètre, produit en faisant agir les réactifs de Lieben sur le distillat de 200 centimètres cubes d'urine, correspondait à 0 gr. 0175 d'acétone par litre d'urine. Or, toutes les urines physiologiques ont donné lieu, dans ces conditions, à un précipité d'iodoforme d'une hauteur variant de 0 m. 00025 à 0 m. 0015. Par conséquent ces urines contiennent par litre, un poids d'acétone variant entre 0 gr. 0044 et 0 gr. 026. Le poids moyen serait donc 0 gr. 015.

Nous avons constaté, par le même procédé, que l'acétonurie normale subissait les variations indiquées par MM. Azémar et Argenson. Elle s'accroît, sous l'influence d'un régime riche en albuminoïde, de quelques milligrammes par litre d'urine, et diminue pour le même volume d'urine, de quelques milligrammes également lorsque l'alimentation est composée presque exclusivement de substances hydrocarbonées.

L'évaluation de l'acétonurie, dans les urines pathologiques, chez des malades atteints de pneumonie, de fièvre typhoïde, d'ictère grave, de méningite cérébro-spinale, a révélé généralement une augmentation de la quantité d'acétone excrétée. Dans un cas de fièvre typhoïde notamment, l'acétonurie atteignait près de deux fois et demie la valeur de l'acétonurie la plus élevée que nous ayons constatée à l'état normal, l'urine de ce malade contenant 0 gr. 064 d'acétone par litre; dans d'autres cas,

au contraire, l'acétonurie n'était pas sensiblement plus intense que l'acétonurie physiologique.

L'acétone a été dosée, à l'aide de l'acétonimètre, dans les urines de plusieurs diabétiques appartenant presque tous à des clientèles privées; chez ces malades, l'acétonurie atteignait au moins six fois la valeur de l'acétonurie normale maxima. Nous avons trouvé ce minimum dans l'urine d'un diabétique, âgé de 50 ans, soigné par M. le docteur E. F...; le volume de l'urine, émis dans les 24 heures, était de deux litres, et cette urine contenait 30 gr. 7 de glucose et 0 gr. 1225. seulement d'acétone par litre; ce malade excréta donc quotidiennement, par l'urine, 0 gr. 245 d'acétone. Aucun de ces diabétiques ne présentait de symptômes graves; le chiffre de leur glycosurie ne dépassait pas 57 gr. 5 de glucose, et la teneur en acétone de leurs urines n'était pas supérieure à 0 gr. 34 par litre. Nous avons cherché, mais sans succès, à produire dans ces urines la coloration rouge, vin de Porto, par le perchlorure de fer, caractéristique de la diacéturie, qui est considérée, à juste titre, par M. le professeur Jaccoud, comme un signe de gravité de la maladie. Dans ces conditions, nous avons dû nous borner à effectuer des dosages de l'acétone, qui nous ont permis de faire simplement les constatations précédentes, mais non de tirer la moindre conclusion de l'acétonurie diabétique.

IV

L'acétonurie et le coma diabétique

Les travaux récents de MM. Azémar et Argenson, exposés au chapitre précédent, ainsi que nos propres recherches, permettent d'affirmer que l'acétone est un produit constant et normal des échanges nutritifs. L'acétonurie ne se rencontre donc pas exclusivement dans le diabète et certains états morbides, ainsi que le croyait Romme ; elle est cependant beaucoup plus marquée dans le diabète que dans les autres cas, atteignant parfois dans cette maladie plus de 80 fois la valeur de l'acétonurie normale. Faut-il donc considérer le comadiabétique comme un effet de cette exagération de la production de l'acétone dans l'organisme des diabétiques ?

Les expériences entreprises sur des animaux ont montré que l'acétone était peu toxique ; on est frappé, en effet, à la lecture des ouvrages qui rapportent ces expériences, de la quantité relativement considérable d'acétone qui a été nécessaire pour déterminer chez les animaux le coma et la mort. Romme cite notamment, dans sa thèse, deux expériences qu'il a choisies parmi les

plus démonstratives pour établir cette toxicité. Or dans un cas, il a fallu une injection sous-cutanée de 100 gouttes d'acétone, faite à un cobaye, et, dans l'autre cas, on a dû faire inhaler à un lapin, du poids de 1.700 grammes, placé sous une cloche, les vapeurs produites par 70 gr. 8 d'acétone, pour causer la mort de ces animaux. Il n'est certes pas douteux que l'acétone soit toxique à des doses aussi élevées, au même titre d'ailleurs que tous les anesthésiques ; mais tandis qu'il ne faut employer, en moyenne, que 30 grammes, et même moins, de chloroforme pour déterminer l'anesthésie complète et la résolution musculaire chez l'homme, au cours d'une opération chirurgicale, il faut 70 grammes 8 d'acétone pour causer la mort d'un animal d'un poids 40 fois moindre.

Comment concilier cette prétendue toxicité de l'acétone avec ce fait, que Kussmaul a pu faire ingérer à des malades, pendant 12 jours consécutifs, des doses d'acétone s'élevant à 4 et 6 grammes par jour, sans observer chez eux aucun effet résultant de l'absorption de ce corps ; Frerichs et Samuel West sont allés plus loin : ils ont constaté que l'on pouvait ingérer, sans nul inconvénient, 10, 12 et même 20 grammes d'acétone en une seule fois. Une substance toxique pourrait-elle se comporter de la sorte ?

Que dire de l'objection que Romme a faite aux expériences de Frerichs, alors qu'il suppose que, dans les cas cités par cet auteur, l'acétone, liquide cependant si facilement miscible aux autres liquides de l'organisme, a pu traverser le tube digestif comme un corps étranger, sans

pénétrer dans la circulation ! Il est impossible d'accorder la moindre valeur à cette objection ; Romme lui-même a admis que l'acétone pouvait se produire dans le tube digestif pour déterminer ensuite l'acétonémie. Il a reconnu d'ailleurs que l'acétone était peu toxique, dans ce passage de la thèse, lorsqu'il dit : « Le tableau clinique « du coma diabétique rappelle celui d'une intoxication « aiguë, et, quand on fait des expériences, on voit que « l'acétone n'est pas excessivement toxique, et qu'il en « faut de fortes doses pour empoisonner un animal. On « comprend alors que, dans ces conditions, on ait hésité « à attribuer le coma diabétique à l'acétonémie ».

Romme, qui persiste à croire que l'acétone est l'agent causal des accidents comateux, fait alors intervenir un autre facteur dans la production du coma ; cet autre facteur serait les lésions du rein, qui ont été constatées très fréquemment, il est vrai, à la suite des autopsies de diabétiques morts dans le coma, et qui ont été trouvées 32 fois sur 64 cas (Griesinger), 25 fois sur 27 cas (Dickinson). Pour Romme, ces lésions agissent par le mécanisme suivant : le coma diabétique n'arrive pas d'emblée ; il est précédé d'une acétonémie de longue durée, latente en quelque sorte pendant un temps, et s'exagérant ensuite à un moment donné pour aboutir aux accidents comateux ; tant que les reins du diabétique fonctionneront bien, tant qu'ils suffiront à débarrasser l'organisme des déchets organiques et des substances toxiques, aucun danger ne menacera le malade ; il expulsera facilement de son organisme l'acétone qu'il fabrique ; une partie sera éliminée par les poumons, une autre par les reins. Mais

si ces derniers sont atteints, s'ils ne suffisent plus à leur tâche, il se produira une accumulation d'acétone dans l'organisme, et la situation sera la même que s'il y avait d'emblée une intoxication aiguë par l'acétone.

Romme cite, à l'appui de sa théorie, sept cas d'autopsie de diabétiques morts dans le coma ; l'examen microscopique du rein fit voir que, dans 6 cas, il y avait des lésions rénales ; dans le 7^e cas cependant, ces lésions manquaient. Si l'on considère ces lésions comme un facteur important de la pathogénie du coma diabétique, il est difficile d'expliquer comment ce dernier malade a pu succomber en présentant les mêmes symptômes que ceux dont les reins étaient altérés.

Ces lésions rénales sont d'ailleurs variables et disparates ; par exemple, celles qui ont été observées par Ebstein consistaient « dans la disparition, ou, pour
« parler plus exactement, dans l'impossibilité de colorer
« les noyaux d'une grande partie des cellules épithéliales
« des tubuli contorti ; le protoplasma lui-même était
« transformé en espèces de boules de volumes différents.
« Par place, on pouvait constater une dégénérescence
« simple ou graisseuse du protoplasma. En un mot, il
« en résulte que les cellules épithéliales des tubes con-
« tournés, là où elles étaient atteintes, présentaient les
« lésions caractéristiques de la nécrose cellulaire ». De Gennes a trouvé, par l'examen microscopique du rein d'un diabétique mort dans le coma, que « les tubes
« étaient dilatés par place. L'épithélium des tubuli contorti
« était desquamé en certains endroits ; presque partout,
« il était trouble et granuleux. L'espace compris entre la

« capsule de Bowman et le glomérule était très agrandi ».

Collin a constaté « une transformation de la substance corticale du rein s'étendant à travers la substance tubuleuse jusqu'au sommet du mamelon ».

Les lésions, dites d'Ammani-Ebrlich, spéciales au rein diabétique, sont caractérisées par une dégénérescence hyaline qui transforme les cellules épithéliales des tubes droits, de la branche grêle de l'anse de Heule, et de quelques tubes collecteurs, situés exclusivement dans la zone limitante, en grosses vésicules ayant un protoplasma homogène et transparent, des parois nettes et épaisses, et un noyau vivement coloré par les réactifs. M. Lépine a vu que l'épithélium du rein, dans un cas de coma diabétique, avait subi la nécrose de coagulation.

En somme, toutes ces lésions sont loin d'être identiques ; on ne saurait donc admettre qu'elles puissent agir toutes d'une façon analogue pour produire le coma, d'après le mécanisme indiqué par Romme, en s'opposant à l'excrétion de l'acétone et en déterminant l'accumulation de ce corps dans l'organisme, faisant ainsi succéder, à un moment donné, l'intoxication aiguë à l'intoxication chronique. Ces lésions, d'ailleurs, ne sont pas constantes à la suite du coma, et elles ont été observées chez des diabétiques qui n'avaient point éprouvé d'accidents comateux ; on ne peut donc leur attribuer un rôle de quelque importance dans la pathogénie du coma diabétique. En outre, les injections expérimentales d'acétone ont donné, entre les mains d'Albertoni, des néphrites toxiques s'accompagnant de troubles moteurs et délirants, d'hallucinations et d'élévation de tempé-

rature, symptômes qui diffèrent complètement de ceux qui sont observés au cours du coma diabétique ; l'acétone ne saurait donc être considérée comme l'agent producteur des accidents comateux, et la théorie dite de l'acétonurie ne peut suffire à expliquer la pathogénie du coma diabétique.

La théorie de la diacéturie ne peut résister également à un examen sérieux, pour des raisons analogues à celles qui ont été exposées à propos de la théorie précédente. L'acide diacétique, en lui-même, ne produit point d'effets toxiques chez l'homme, ainsi que l'ont prouvé les expériences de Frerichs, d'Albertoni, de Von Jaksch, de J. L. Prévost et Binet, de Brieger. Cependant, M. Jaccoud fait observer que la diacéturie n'existe que chez les diabétiques très amaigris, et notamment chez les diabétiques cachectiques ; les exceptions à cette règle sont extrêmement rares ; c'est donc un symptôme grave, qui impose un pronostic sérieux. Toutes les fois que la diacéturie est constatée, elle est accompagnée d'une acétonurie très prononcée ; l'apparition de l'acide diacétique dans les urines indique donc une perturbation profonde de l'organisme. Nous avons vu en effet que l'acétone se produisait à l'état normal, mais en très petite quantité, à la suite d'une décomposition particulière des albuminoïdes, passant par les acides α -midés, l'acide β -oxybutyrique et l'acide diacétique. Cette transformation des substances protéiques, n'aboutissant pas à l'urée, n'a lieu physiologiquement que pour une infime quantité des matières albuminoïdes employées par les échanges nutritifs, puisqu'elle ne produit dans l'organisme normal qu'une

quantité à peine appréciable d'acétone. On ne trouve alors dans les urines physiologiques que 0 gr. 017 d'acétone par litre en moyenne.

Lorsque cette teneur en acétone s'élève, au contraire, pour devenir beaucoup plus considérable, cette acétonurie exagérée, anormale, qui ne se rencontre qu'à l'état pathologique chez les fébricitants, les carcinomateux, et les diabétiques révèle un trouble organique spécial à ces divers états morbides.

D'où provient-il, quelle est sa cause ? Nous ne chercherons pas à élucider cette question.

Il est certain, toutefois, que cette acétonurie, coïncidant avec la diacéturie, est un symptôme grave. En outre, nous savons que l'acétone provient du dédoublement de l'acide diacétique en présence des alcalis. Pour que l'acide diacétique passe dans les urines, il faut que le sérum sanguin ait perdu l'alcalinité suffisante pour déterminer le dédoublement de la totalité de cet acide en acide carbonique et en acétone ; il faut qu'il y ait dans l'organisme une production exagérée d'acide β -oxybutyrique, duquel provient lui-même l'acide diacétique, car c'est à cet acide oxybutyrique qu'est due la diminution de l'alcalinité du sang, ainsi que l'ont établi MM. Lépine, Roque, Devic et Hugounencq, et dès lors on devra redouter chez les diabétiques l'imminence des accidents comateux. Ces auteurs ont recherché quelle était la toxicité du sérum du sang obtenu par la saignée d'un diabétique avant que ce malade ne succombât au coma. Ils ont constaté que ce sérum, même ramené à l'alcalinité normale par l'addition de bicarbonate de soude,

était plus toxique encore que le sérum d'urémique. Ils ont constaté également qu'il y avait accumulation dans ce sang d'un acide jouissant de la même propriété que l'acide- β -oxybutyrique, de dévier à gauche la lumière polarisée, mais ils n'ont pu déterminer exactement quel était cet acide, car cette détermination aurait exigé une quantité de sang beaucoup plus considérable que celle dont ils pouvaient disposer. Il est probable toutefois qu'il s'agissait bien d'acide β -oxybutyrique. MM. Roque, Devic et Hugounencq sont arrivés à cette conclusion que le coma diabétique était le résultat de la production et de l'accumulation dans le sang d'un acide, qui diminue l'alcalinité du sang, et, de ce fait, le rend toxique, et qui agit par lui-même, en tant que poison, pour amener le développement de la toxémie.

Les expériences qui ont été faites depuis pour établir cette toxicité de l'acide β -oxybutyrique ou de son sel le β -oxybutyrate de soude, ont montré que ces corps étaient peu toxiques. Minkonski, par exemple, a fait ingérer à un chien du poids de 7 kilog. 9 grammes environ d'oxybutyrate de soude dissous dans 100 cc. d'eau. L'urine excrétée dans les 24 heures renfermait de l'acétone et de l'acide diacétique, ce qui prouve bien que ces deux corps proviennent de l'acide β -oxybutyrique, mais l'animal n'a éprouvé aucun symptôme toxique. Sternberg a fait ingérer, pendant 5 jours, 5 grammes d'acide β -oxybutyrique par jour à une femme neurasthénique ; aucun symptôme n'a été remarqué. Un diabétique a pu également, ingérer 10 grammes de cet acide, en deux fois, sans ressentir le moindre malaise

Ces faits nous donnent une idée de l'effet produit par des doses relativement considérables d'acide β -oxybutyrique. Il est donc certain que la toxicité de ce corps est faible.

L'acétone, l'acide diacétique et l'acide β -oxybutyrique, n'étant pas suffisamment toxiques pour expliquer la gravité des accidents comateux qui surviennent parfois comme complication terminale du diabète, il est dès lors rationnel de rechercher un autre agent d'intoxication. MM. Roque, Devic, Hugounencq, ont publié dans la *Revue de Médecine* (1892) l'observation d'un diabétique, dont le sérum servit précisément à faire les expériences que nous avons rapportées plus haut, et qui, avant de succomber au coma, présenta, pendant les quatre jours qui précédèrent sa mort, les accès de dyspnée caractéristique du coma diabétique.

Il semblait qu'il y eût « *un poids sur sa poitrine* », qu'il ne pouvait plus tirer son souffle. Or, cette dyspnée caractéristique, symptôme capital, pathognomonique du coma diabétique vrai ou coma dyspnéique, se retrouve, accompagnée des autres symptômes de ce coma, abaissement de température, abattement et somnolence, insensibilité et résolution musculaire, dans l'intoxication à faible dose par l'acide cyanhydrique ou les cyanures. M. le Professeur Gautier, dans son Cours de chimie, dit que : « si l'acide cyanhydrique est absorbé en faible proportion si on le respire par exemple, la *poitrine est prise* » *comme dans un étau* ; si l'intoxication se fait par de « très petites doses souvent renouvelées, il se produit à la « longue un léger abaissement du pouls et de la tempé-

« rature, suivi d'une sensation d'abattement. » Les symptômes de l'intoxication par l'acide cyanhydrique ou les cyanures, « lorsque le poison n'a pas été pris en « quantité suffisante pour causer immédiatement la « mort, consistent en une dyspnée extrême, un affaiblissement considérable, de la dilatation pupillaire, « des sueurs froides, de la cyanose, puis la perte de « connaissance, avec insensibilité, faiblesse du pouls, « résolution musculaire. » (Debove et Achard, Manuel de Médecine.) Il semble qu'on lise la description du tableau symptomatique du coma diabétique.

M. E. Fiquet vient de publier, dans les Comptes-Rendus des séances de l'Académie des Sciences (avril 1900), le résumé de ses recherches « Sur les propriétés physiologiques des nitriles ». Il résulte de ses nombreuses expériences sur les animaux que les nitriles supérieurs sont très toxiques; ils agissent sur l'organisme à la manière de certaines ptomaines. Ils produisent la dilatation pupillaire suivie de rétrécissement au moment de la mort, la perte de la sensibilité, des phénomènes de paralysie très accusés commençant par de la paraplégie, l'irrégularité des mouvements respiratoires, etc.

« Ces caractères, dit-il, rapprochent l'intoxication par « les nitriles de celle par l'urine. J'ai observé que ces « propriétés communes à tous les nitriles présentaient « la plus grande analogie avec celles que j'ai observées « en injectant dans les veines, à des lapins, de l'urine « humaine de diabétiques et de certains névrosés. Ces « expériences tendraient donc à faire admettre l'existence

« d'un corps à fonction nitrile dans certaines urines toxiques. »

M. E. Fiquet a bien voulu nous autoriser à publier le compte-rendu de plusieurs de ses expériences, auxquelles nous avons assisté. Elles font voir combien les symptômes de l'intoxication par les nitriles sont analogues à ceux du coma diabétique.

Dans toutes ces expériences, les animaux étaient à jeun depuis 3 heures, et l'injection de nitrile a été faite dans la veine marginale de l'oreille, sauf indication contraire.

1° Lapin mâle, poids 2 k. 900. Temp. 39°4

Injection de 1 cent. cube de propionitrile.

Au bout de quelques secondes, l'animal tombe sur le côté.

La respiration est extrêmement pénible. Il meurt en une demi-minute.

2° Lapin mâle, poids 2 k. 390. Temp. 39°3

Injection de 1 cent. cube d'acétonitrile pur sans addition d'eau.

Une demi-heure après, respiration très rapide, halétante, irrégulière. Parésie du train de derrière. Etat anxieux.

Une heure après l'injection, la dyspnée est toujours intense.

Au bout de deux heures enfin, l'animal revient à peu près à l'état normal.

Le lendemain il n'avait pas sensiblement varié de poids, mais la température n'était plus que de 38° 2. Il présentait de l'hypothermie par conséquent.

3° Lapin mâle, poids 2 k. 220. Temp. 39.4.

Injection de 1 cent. cube par kilogramme d'une solution aqueuse de nitrile acétique à $\frac{1}{3}$. Dix minutes après, dyspnée manifeste. L'animal est pelotonné sur lui-même, la tête basse et paraît engourdi. Pas de symptômes de paralysie nettement accusés cependant.

Au bout d'une heure, l'animal semble être revenu à l'état normal.

4° Lapin mâle, poids 2 k. 120.

Injection de 1 cent. cube par kilogramme d'une solution aqueuse d'acétonitrile à $\frac{1}{3}$.

Immédiatement après l'injection, l'animal est pris de syncope.

Il revient à la vie, mais il est en proie à une dyspnée intense. Il se rétablit au bout de deux heures.

5° Lapin femelle, poids 2 k. 570. Temp. 39° 4.

Injection de 0gr.013 de nitrile cinnamique par kilogramme en solution alcoolisée.

A peine l'injection est elle faite que l'animal se raidit ; la pupille est dilatée et la respiration haletante. L'animal, mis à terre, ne peut se soutenir sur les membres et il reste allongé sur l'abdomen ; les muscles de la nuque sont en contracture, lorsqu'on le pousse, il tombe sur le côté sans pouvoir se relever. Cet état dure deux minutes environ. Puis la paralysie paraît cesser ; l'animal peut se mouvoir, mais avec difficulté ; la dyspnée devient moins vive.

Après une demi-heure, tous les phénomènes paralytiques ont disparu, ainsi que la dyspnée.

Il revient à l'état normal au bout d'une heure.

Le lendemain, il n'a pas diminué sensiblement de poids, mais sa température n'est plus que de 38°6.

Le surlendemain, poids : 2 k.600. Température, 39°2.

6°) Cobaye mâle, Poids 775 grammes.

Injection intrapéritonéale de 0 gr.028 de nitrile cinnamique par kilogramme en solution alcoolisée.

Aussitôt après l'injection, la respiration est irrégulière et difficile; l'animal marche lourdement; il présente de la somnolence.

Après 2 minutes, il tombe sur le flanc. Les membres s'étendent par résolution musculaire; la mort semble imminente. Cet état dure une minute, puis l'animal commence à se mouvoir; il se relève très péniblement pour retomber de nouveau, et cela, plusieurs fois de suite.

Dix minutes après, l'animal est toujours engourdi. Les membres sont paralysés; il tombe comme une masse au moindre choc.

Au bout de 20 minutes, les mouvements deviennent plus faciles.

La dyspnée, qui était très intense, a diminué progressivement.

Le lendemain, l'animal ne pèse plus que 675 grammes.

7°) Cobaye mâle. Poids : 645 grammes.

Injection intrapéritonéale de 2 centigrammes de nitrile cinnamique par kilogramme, en solution alcoolisée.

A peine l'injection est elle faite que l'animal paraît inanimé. Après une minute environ, il fait quelques petits mouvements, mais il reste néanmoins couché sur le côté. La respiration est haletante et irrégulière.

Vingt minutes après, l'animal a perdu toute sensibi-

lité ; touché avec une baguette de platine rougie au feu, il ne réagit par aucun mouvement ; la résolution musculaire est complète. La respiration se ralentit, (50 inspirations par minute).

Une heure après, même état. La respiration se ralentit encore (30 inspirations par minute).

L'animal meurt au bout de 2 heures.

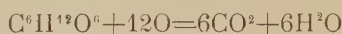
Ainsi, l'on retrouve, dans l'intoxication par les nitriles, de même que par les cyanures ou l'acide cyanhydrique, tous les symptômes du coma diabétique, se succédant dans le même ordre que lorsqu'on les observe chez les comateux, la dyspnée se manifestant toujours dès le début de l'intoxication.

La toxicité des nitriles est due, d'après M. Fiquet, au groupe CAz qui fait partie de leur formule de constitution ; il est donc naturel que l'intoxication par les nitriles soit caractérisée par les mêmes symptômes que l'intoxication par les cyanures ou l'acide cyanhydrique.

Il serait difficile d'expliquer comment ces derniers corps pourraient se produire dans l'organisme des diabétiques ; la formation des nitriles toxiques chez ces malades peut, au contraire, aisément se concevoir, et M. Fiquet en donne la théorie suivante :

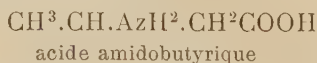
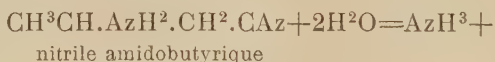
Les matières albuminoïdes, ainsi que l'a dit M. le professeur Gautier dans ses « *Leçons de chimie biologique* » (p. 44) doivent être considérées comme des nitriles complexes, d'après leurs propriétés chimiques ; il est donc naturel de concevoir, sous l'influence d'une dislocation moléculaire d'une partie de ces albuminoïdes dans l'organisme, l'existence de nitriles à poids moléculaire

beaucoup moins élevé. Pour que ces nitriles soient complètement détruits, il faut qu'ils subissent les phénomènes d'hydratation et les phénomènes d'oxydation qui constituent le double processus de désassimilation des albuminoïdes dans l'économie. Or, dans le diabète, le processus d'oxydation est entravé, et la preuve nous en est donnée par ce fait que le sucre qui, normalement, devrait être brûlé d'après l'équation :



demeure sans modification dans le sang et passe dans les urines.

Les phénomènes d'hydratation persistent cependant, car ils sont intimement liés à la vie de la cellule, et transforment le groupe nitrile en acide carboxylé par fixation de 2 molécules d'eau, en donnant naissance à de l'ammoniaque. L'acide β -amidobutyrique, par exemple, duquel dérive l'acide β -oxybutyrique, proviendrait donc de l'hydratation du nitrile amidobutyrique.



Cette hydratation du nitrile amidobutyrique, donnant naissance à de l'ammoniaque et à de l'acide amidobutyrique, sans aboutir à l'urée, suivie à son tour de l'hydratation de l'acide amidobutyrique, qui donne naissance à de l'ammoniaque également et à de l'acide oxybutyrique sans aboutir non plus à l'urée, est confirmée par ces deux faits que, dans les urines diabétiques, on constate :

1°) que l'ammoniaque urinaire est considérablement augmentée ; et 2°) que la production de l'acétone, provenant elle-même de l'acide oxybutyrique, ne suit pas les variations de la production de l'urée.

Si, à un moment donné, la perturbation de l'organisme diabétique s'aggrave encore, le processus d'hydratation sera lui-même entravé ; les nitriles provenant de la désassimilation imparfaite des substances albuminoïdes, demeureront intacts et détermineront, par leur extrême toxicité, le coma diabétique.

La démonstration directe de la présence de ces nitriles toxiques dans l'organisme des diabétiques présentant des accidents comateux ou bien ayant succombé au coma, n'a pas encore été faite ; cette conception de la pathogénie du coma diabétique est de date trop récente ; en outre, il sera difficile de mettre en évidence et d'isoler des poisons qui agissent en aussi infinie quantité, en un état d'aussi grande dilution dans les liquides organiques. Il sera difficile également de déterminer exactement quels sont les nitriles auxquels doit être attribué le coma. La grande toxicité de ces corps explique bien l'irréremédiable gravité des accidents comateux une fois qu'ils sont nettement déclarés, et l'impuissance de tous les traitements qui ont été préconisés pour les combattre.

Quelle est la cause de ce trouble de nutrition qui enraye successivement les processus ordinaires de la désassimilation des substances protéiques et permet ainsi aux nitriles toxiques, provenant de cette désassimilation imparfaite, de demeurer intacts dans l'organisme des diabétiques pour produire le coma ? Il faudrait, pour

répondre à cette question, remonter à la pathogénie du diabète lui-même et dépasser les limites que nous nous sommes assignés de restreindre notre étude à la recherche de la pathogénie d'une des plus graves complications de cette maladie, le coma diabétique.

En résumé, le coma diabétique est le résultat d'une intoxication, déterminée par un corps toxique qui prend naissance dans l'organisme même des malades, ainsi que tous les auteurs sont unanimes à le reconnaître actuellement. L'acétone, l'acide diacétique et l'acide β -oxybutyrique, qui ont été considérés successivement comme les agents producteurs des accidents comateux, ne possèdent pas une toxicité suffisante pour qu'on puisse admettre les théories qui les ont mis en cause. Il est donc rationnel d'attribuer ces accidents à d'autres corps, à fonction nitrile, infiniment plus toxiques, qui, sous l'influence de la perversion générale des actes nutritifs inhérente au diabète lui-même, proviennent de la désassimilation imparfaite des albuminoïdes dans l'organisme atteint par cette maladie.

La formation de l'acétone, provenant de l'acide β -oxybutyrique, est en corrélation avec l'existence première de ces nitriles, et par conséquent, avec le trouble de nutrition qui ne permet pas aux processus de désassimilation de suivre leur cours normal. L'évaluation de l'acétonurie fera donc connaître l'intensité de ce trouble de nutrition, car on trouvera d'autant plus d'acétone dans les urines que le processus d'oxydation aura été lui-même plus profondément entravé. Il faudra craindre dès lors l'immi-

nence du coma si, à un moment donné, le processus d'hydratation vient à être entravé à son tour chez un diabétique dans les urines duquel on aura constaté une acétonurie progressivement croissante.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.

CORNIL.

Vu : LE DOYEN,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer.

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Albertoni. — Die Wirkung und die Verwandlungen einiger Stoffe in organismus in Beziehung zur Pathogenese der Acetonämie und der Diabetes. — Arch. f. experim. Path. tome XVIII. 1884.
- Albertoni und Pisenti. — Ueber die Wirkung des Aceton und der Acetessigsäure auf die Nieren. Arch. f. experim. Pathol. 1887.
- Azémar. — Acétonurie expérimentale. Travaux de physiol. de l'Université de Montpellier, 1898.
- Baginsky. — Ueber Acetonurie bei Kindern. — Arch. f. Kinderheilk, 1888.
- Becker. — Ueber Acetonurie nach der Narkose. Arch. für. path. Anat. und Physiol. 1895.
- Boesi. — Recherches cliniques et expérimentales sur l'acétonurie. Rivista di clinica et terapeutica, 1892.
- Bourneville et Teinturier. — Progrès médical, 1875.
- Chautard. — Recherche de l'acétone dans les urines. — Bull. de la Soc. Chim. 1886.
- Cornillon et Mallat. — Progrès Médical, Année 1883. p. 1009 et 1028.
Journal de Pharmacie et de Chimie.
1883, t. VIII p. 495.
Bulletin de la Société de Pharmacie
du Centre, 1884, p. 20..
Progrès médical, année 1886, page 304.

- J. Cyr. — De la mort subite dans le Diabète, Arch. de médecine 1877-78.
- Engel. — Ueber die Mengenverhältnisse des acetones unter Physiologisch. pathologischen Verhältnissen. 1892. Zeitschr. f. Klin. med. 1892. T. xx. p. 514-533.
- E. Fiquet. — Sur les propriétés physiologiques des nitriles. Comptes rendus de l'Acad. des Sciences. (2 avril 1900)
- Frerichs. — Ueber den plötzlichen Tod und ueber das Coma bei Diabetes. — Zeitschrift. f. Klin. Med. 1883.
- Gennes (De). — Etude clinique et expérimentale sur l'acétonémie. Th. de Paris 1884.
- Hallervorden. — Ueber Ausscheidung von Ammoniak in Urin, etc. Arch. f. experim. Pathologie, 1880.
- Hugounencq. — Revue de médecine 1887. Contribution à la med. dyscrasie diabétique.
- Jaccoud. — Leçon de Clinique médicale faites à l'hôpital de la Pitié, 1886-87.
- Jackh (Von). — Ueber Pathol. Acetonurie. Zeitschr. f. clin. 1882. Page 358.
- Ueber Acetonurie. Zeitsch. f. physiol. chemie. p. 541. 1882.
- Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin (Hirschwald), 1885.
- Kaulich — Ueber Acetonbildung in thierischen Organismus. Prager Vierteljahrschrift, 1860.
- Kussmaul. — Zur Lehre von Diabetes mellitus. Arch. f. Klin. Medic. 1874.
- Lépine. — Sur la pathogénie du coma diabétique. Revue de Médecine, 1887.
- Le diabète et son traitement, 1899.
- Minkowski. — Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn, etc. Arch. f. experim. Pathol. 1884.
- Penzoldt. — Beiträge zur Lehre von der Acetonurie. Deutsches Arch. f. Klin. med. 1883.

- Petters. — Beobachtungen über fünf diabete Kranken.
Prager, Vierteljahrschrift. 1855-57.
- Quinke. — Ueber Coma diabeticum. Berlin. Klin. Wochensch.
1881.
- Romme. — Contribution à l'étude de l'acétonurie et du coma
diabétique. Thèse de Paris, 1888.
- Roque, Devicq et Hugounenq. — Du coma diabétique.
Revue de Médecine 1892.
- Rosenfeld. — Ueber die entstehung des acetons. Deutsch.
med. Wochenschrift, 1885.
- Stadelmann. — Ueber das Coma diabeticum. Deut. med.
Wochensch. 1890.
- Vignon (Léo). — Dosage de l'acétone. Bull. de la Soc. Chim, 1890.
- Walter. — Untersuchungen ueber die Wirkung der Säuren, etc.
Arch. f. exp. Pathol. 1883
- Wolpe (Von), Naunyn et Minkowski. — Untersuch. ueber die
Oxybutters. des Diab. Arch. f. experim.
Pathol. t. 21, p. 138.
- Zoepffel. — Ueber die Klinisch gebrauchlichen Methoden zur
qualitativen und quantitativen Bestimmung
des Acetons. (Dorpat) 1893.

BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE DEVERDUN.
